

**LES TROUBLES
DE LA COAGULATION
AU COURS DES INSUFFISANCES
RESPIRATOIRES CHRONIQUES**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 1^{er} Juillet 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel SAB

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né 14 Novembre 1933, à ALEP (Syrie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gaillon, 42

1963

**LES TROUBLES
DE LA COAGULATION
AU COURS DES INSUFFISANCES
RESPIRATOIRES CHRONIQUES**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 1^{er} Juillet 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Michel SAB

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né 14 Novembre 1933, à ALEP (Syrie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Galléton, 42

1963

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Assesseurs	MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

Physiologie A	MM. HERMANN.	Parasitologie et pathologie exotique	MM. COUDERT.
Clinique urologique	CIBERT.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phoniologie	MOUNIER-KUHN.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrourh).		PAUFIQUE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Clinique ophtalmologique .	THIERS.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	ROCHET.	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	BRUN.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Clinique de pneumo-physiologie	CREYSSSEL.
Clinique chirurgicale B . . .	WERTHEIMER.	Clinique traumatologique des membres	DARGENT.
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT.	Clinique carcinologique . .	GUICHARD.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.	Anatomie pathologique . .	GIRARD Paul.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Pathologie générale et expérimentale	LATARJET.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.	Anatomie	PEYCELON.
Clinique chirurgicale A . . .	MALLET-GUY.	Pathologie chirurgicale . .	GIRARD Marcel.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.	Thérapeutique	VACHON.
Clinique gynécologique . . .	POLLOSSON.	Pathologie médicale	GALY.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Physio-pathologie des voies respiratoires	PAPILLON.
Médecine du Travail	BOURRET.	Radiologie	JEUNE.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Clinique des maladies infectieuses	GONIN.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	MONNET.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM.	Bactériologie	BANSSILLON.
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.	Physiologie et pathologie obstétricales	CHATONNET.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.	Physiologie B	GUINET.
Clinique chirurgicale C . . .	BERTRAND.	Clinique endocrinologique.	TRILLAT.
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.	Clinique de chirurgie orthopédique	FREIDEL.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Clinique stomatologique . .	MARION Joseph.
Médecine légale et déontologie	ROCHE.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles .	DORCHE.
		Matière médicale et législation pharmaceutique .	X...
		Histologie et embryologie.	

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Bactériologie	BERTOYE.
Physiologie	CIER J.-François.
Chirurgie générale	MANSUY.

Professeurs en surnombre :

Pédiatrie et puériculture	MM. SARROUY.
Climatologie	LACROIX.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.
Propédeutique chirurgicale	LIARAS.
Chimie pharmaceutique	COLLET.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André.
Chimie organique et toxicologie	PERROT.
Histologie et embryologie	DUMONT.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Neuro-chirurgieMM.	LECUIRE.	Stomatologie	DE MOURGUES.
Médecine générale	REVOL.	Anatomie	DUROUX.
Chimie biologique	CREYSSSEL R.	Anatomie	BOUCHET.
Hygiène	THIVOLET.	Thérapeutique	BRETTE.
Parasitologie	GARIN.	Anatomie pathologique . .	TOMMASI.
Médecine du travail	TOLOT F.	Hygiène	RIFFAT.
Electro-radiologie	PINET.	Pathologie expérimentale .	JOUVET.
Médecine générale	DESPIERRES.	Hématologie	FAVRE-GILLY.
Botanique et cryptogamie.	ODDOUX.	Histologie et embryologie.	GIROD.
Chimie analytique	de SOLLIERS.	Chimie analytique	MALLEIN
Médecine générale et thé- rapeutique	LEJEUNE.	Chimie biologique	GRAS.
Chirurgie générale	REBOUILLAT.	Bactériologie	RAYNARD
Electro-radiologie	BUFFARD.	Biologie médicale et phar- macodynamie	VIALLIER-
Maladies infectieuses	NAUSSAC.	Physiologie	FAUCON.
Pédiatrie	ROMAGNY.	Physique biologique	FLANDROIS.
			PEYRIN

AGREGES EN EXERCICE

Médecine généraleMM.	PONT.	Chirurgie générale	MARET.
Médecine générale	VIGNON.	Chirurgie générale	DESCOTES.
Médecine générale	PLAUCHU.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
Médecine générale	TRAEGER.	Obstétrique	BURTHIAULT.
Médecine générale	DEVIC.	Obstétrique	DUMONT.
Médecine générale	GARDE.	Obstétrique	GARMIER.
Médecine générale	PERRIN.	Oto-Rhino-Laryngologie . .	GIGNOUX.
Médecine générale	LARBRE.	Oto-Rhino-Laryngologie . .	GAILLARD.
Médecine générale	MORNEX.	Pédiatrie et puériculture .	FRANÇOIS.
Médecine générale	NORMAND.	Pédiatrie et puériculture .	BETHENOD.
Médecine générale	FRIES.	Dermatologie	COLOMB.
Médecine générale	LAMBERT.	Médecine légale	COLIN.
Médecine générale	NOEL Gilbert.	Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.
Médecine générale	ROBERT.	Neuro-psychiatrie	SCHOTT.
Chirurgie générale	MARION P.	Ophthalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	MICHAUD.	Ophthalmologie	HUGONNIER
Chirurgie générale	JAUBERT-	Urologie	DURAND.
	DE-BEAUJEU	Electro-radiologie	CHASSARD
Chirurgie générale	SAUTOT.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE.
Chirurgie générale	GUILLEMIN.	Orthopédie	FAYSSE.
Chirurgie générale	de MOURGUES	Orthopédie	SCHNEPP.
	Georges	Pneumo-phthisiologie	KALB.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Stomatologie	DUMAS.
Chirurgie générale	SAUBIER.		

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : J. BRUN ; *Assesseurs* : MM. A. BERTOYE,
J. VIALLIER et J.-C. KALB.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MON FRERE LOUIS

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE G. LABRO

A MA MERE

Sa vie, tout entière consacrée au bonheur des siens, est un pur exemple de dévouement.

Que ce travail puisse lui procurer un peu de joie et soit pour elle le modeste gage de ma profonde affection filiale.

A MA FEMME

Sa compréhension, son dévouement et sa collaboration efficace nous ont permis de mener à bien ce travail. Elle a été pour nous un soutien constant.

Qu'elle soit persuadée de la place immense qu'elle occupe dans notre cœur, et que ce travail soit le témoignage de notre amour.

A MON FILS JEAN-MICHEL

Avec toute mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

Ma seconde famille.

A MES FRERES

Ce travail marque la réalisation d'un de leurs plus chers désirs. C'est grâce à leurs sacrifices que nous avons pu faire nos études médicales. Qu'ils soient assurés de toute notre reconnaissance et de notre total attachement.

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRERE ET BELLES-SŒURS

A MES NEVEUX ET NIECES

A MONSIEUR ET MADAME F. MATHIEU

En témoignage de notre reconnaissance et des sentiments que nous leur portons.

A MONSIEUR ET MADAME J. GSELL

A TOUS LES MIENS

A TOUS NOS AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BRUN

Dès notre premier semestre d'externat, voué à son service, nous avons été séduit par la personnalité de ce Maître.

L'étendue immense de sa science, son dynamisme, son enthousiasme constructif, et sa passion infatigable de la recherche scientifique, font naître autour de lui des sentiments de profonde admiration.

Notre attachement, notre estime et notre admiration n'ont cessé de grandir au cours des autres semestres passés à son service. Ce fut pour nous une joie de l'esprit de pouvoir saisir, au contact de ce Maître, les instantanés intellectuels qui se précipitent au cours de son riche enseignement.

Son amour des malades, son dévouement et la bonté qu'il leur témoigne, nous ont appris à considérer l'Homme dans le Malade et nous ont fait découvrir toutes les nobles valeurs de la Médecine.

C'est, également, en le voyant établir ses diagnostics sûrs et objectifs, que nous avons été convaincus que la clinique demeure souveraine et que l'Art du clinicien représente toujours la valeur la plus sûre de la Médecine.

Notre seule fierté est qu'il ait bien voulu nous compter parmi ses élèves.

Son exemple et son enseignement resteront à jamais gravés dans notre mémoire.

En de nombreuses circonstances, le Professeur Brun a témoigné à notre égard une grande sollicitude et nous prodigua beaucoup plus que sa Science. Nous ne l'oublierons jamais. C'est avec émotion que nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

Nous espérons que ce travail qu'il a inspiré ne le décevra pas et nous le prions de trouver ici le témoignage de notre fidèle attachement et de notre total dévouement.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERTOYE

Les circonstances ne nous ont pas permis d'être un de ses externes. Mais, comme la plupart de ceux de notre génération, nous avons eu l'honneur de recevoir son Enseignement universitaire et nous lui devons la majeure partie de nos connaissances dans le domaine de la Bactériologie et de la Pathologie infectieuse.

Nous le remercions vivement pour le grand honneur qu'il nous fait aujourd'hui en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. VIALLIER

Nous sommes extrêmement flattés qu'il ait bien voulu distraire quelques instants de son temps précieux, pour venir siéger parmi nos Juges.

Au cours des semestres passés à l'Hôpital Sainte-Eugénie, nous avons pu admirer l'étendue de ses connaissances et son esprit scientifique.

Qu'il veuille trouver, ici, l'expression de nos remerciements les plus chaleureux et de nos hommages respectueux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-C. KALB

Nous le remercions vivement de l'aimable accueil qu'il a su nous réserver, de la joie et du grand honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre thèse.

C'était notre désir dès le début de ce travail.

Il nous a été donné, au cours des semestres passés à Sainte-Eugénie, et de la préparation du diplôme de pneumo-phtisiologie, d'admirer la clarté et la précision de son Enseignement et son immense culture ne laissant aucun détail ignoré ; les éléments de chaque question se trouvent hiérarchisés de façon à composer l'édifice le plus hautement différencié.

La sollicitude qu'il nous a prodiguée en maintes circonstances, nous autorisent à lui présenter ce travail comme modeste témoignage de notre fidélité à son égard et de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
DURANT L'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BRUN

MONSIEUR LE DOCTEUR R. LABRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. MATHIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. TRAEGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GIRARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BRUN

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE
A NOTRE FORMATION MEDICALE

A TOUTE L'EQUIPE MEDICALE
DE LA CLINIQUE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE
DE SAINTE-EUGENIE

AUX SŒURS HOSPITALIERES, INFIRMIERES
ET PERSONNEL SOIGNANT DES SERVICES
DES PROFESSEURS J. BRUN ET J.-C. KALB

Avec lesquels nous avons eu le
plaisir de collaborer au cours de nos
différents semestres à l'Hôpital Ste-
Eugénie.

AU REVEREND PERE CHARIGNON, S. J.

Il ne nous a point égarné ses
conseils éclairés et son aide pré-
cieuse en nombreuses circonstances.

Qu'il trouve, ici, l'expression de
notre fidèle reconnaissance et de no-
tre respectueux dévouement.

A MES CAMARADES D'ETUDE ET DE CONCOURS

AU DOCTEUR J. BIOT

A TOUS CEUX QUI NE SERONT PAS REBUTÉS PAR LA LECTURE
DE CE TRAVAIL ET QUI VOUDRONT BIEN LE PARCOURIR
AVEC INDULGENCE

Nous remercions :

LE DOCTEUR M. PERRIN-FAYOLLE

Chef de clinique à la Faculté

Nous l'avons trouvé à chaque instant disponible, n'épargnant ni son temps ni sa peine pour nous guider dans l'élaboration de cette thèse et surmonter les nombreuses difficultés que nous avons rencontrées au cours de sa rédaction. Qu'il soit persuadé que nous en conserverons toujours un très reconnaissant souvenir.

MADAME N. BIOT

Ancienne interne en Pharmacie

Qui nous a pratiqué les bilans de coagulation et nous a initié avec beaucoup de patience et de gentillesse aux techniques de l'exploration de la coagulation sanguine. Son aide nous a été particulièrement précieuse dans tous les chapitres biologiques de ce travail.

Nous la remercions très cordialement et nous l'assurons de toute notre gratitude.

INTRODUCTION

La multitude des travaux consacrés ces toutes dernières années à l'insuffisance respiratoire, rend compte de l'intérêt que portent tous les pneumologues à ce chapitre nouveau de la pathologie respiratoire. Il n'est pas exagéré de dire que ce chapitre, naguère délaissé dans l'indifférence générale, est le centre de préoccupations de nombre d'auteurs qui, en même temps que s'approfondissaient nos connaissances sur la physiopathologie respiratoire, en ont précisé les multiples aspects.

Sans retracer l'historique de la question, on peut schématiser en trois grandes étapes les stades successivement franchis pour aboutir au démembrement de ces insuffisances respiratoires à propos desquelles, toutefois, de nombreux points restent à éclaircir.

— Les études spirométriques avec Baldwin, Cournand, Richard et Riley, les travaux de J. Arnaud, P. Tulou, de Tiffeneau, Cara, Sadoul, J. Brun et coll., ont tout d'abord permis de différencier les grands syndromes respiratoires avec la description des syndromes d'amputation de capacité vitale désignés habituellement sous le vocable de syndromes restrictifs des syndromes dynamiques ou troubles improprement appelés syndromes obstructifs, et des syndromes mixtes associant les deux troubles.

— Parallèlement, les répercussions de ces troubles sur l'hématose étaient mises à l'étude, en même temps que des techniques de plus en plus précises de mesure des gaz du sang permettaient d'individualiser les divers aspects de ce problème et de décrire, à côté des syndromes d'hypoventilation alvéolaire, les troubles liés à une perturbation de la diffusion alvéolo-capillaire, à une altération de la distribution intra-alvéolaire des gaz ou à une dissociation entre les fonctions circulatoires et ventilatoires de l'appareil respiratoire (effet Schunt ou phénomènes de contamination veineuse).

— L'introduction des épreuves d'effort devait, avec Fleisch et les mises au point de Sadoul et J. Gardère, faire franchir un nouveau pas en permettant une étude plus précise des phénomènes d'adaptation pulmonaire à l'effort, en même temps que les recherches concernant les différentes notions de travail et de rendement respiratoire, permettaient d'entrer plus avant dans la connaissance de ces troubles respiratoires.

Parallèlement à cet ensemble considérable de travaux, une triple série de recherches s'efforçait d'approfondir et de préciser les conséquences de ces syndromes d'insuffisance respiratoire :

— sur la fonction cardio-vasculaire, ou après une longue période de tâtonnement allant de 1900 à 1940, les travaux de Cournant et coll., de Lenègre, Maurice et Scebat, de Zuckermann et Cabrera, de Parkinson et Hoyle, Hallock et Rigler, de Tourniaire et coll., ont permis de préciser les altérations cardio-vasculaires dont l'expression majeure est le Cœur pulmonaire chronique (White et Jones), et dont les études de Denolyn, Lavenne, Codina, Altès, les thèses de Tartullier, de P. Arnaud, de A. Barillon, constituent des mises au point complètes ;

— sur la fonction hématopoïétique, avec en particulier les travaux récents des écoles de P. Mollaret et J. Bernard, sur les polyglobulies hypoxémiques emphysémateuses et les mises au point effectuées lors des journées de pneumo-phthysiologie de l'Hôpital Sainte-Eugénie en avril 1962 ;

— sur les fonctions endocriniennes enfin, avec les travaux de J. Brun, Mme N. Biot, J. Barthe et C. Mouriquand, sur le retentissement cortico-surrénalien de l'insuffisance respiratoire.

La présente étude se propose d'aborder un autre aspect de la question, aspect qui, jusqu'à présent, n'a fait l'objet d'aucun travail d'ensemble. C'est en se basant initialement sur la fréquence des thromboses vasculaires, pulmonaires, ou intracardiaques retrouvées sur les protocoles d'autopsies de malades décédés d'insuffisance respiratoire, et sur l'effet bénéfique chez certains sujets de la thérapeutique anticoagulante sur laquelle J. Brun et J.-C. Kalb ont, dès 1959, attiré l'attention, que le Professeur J. Brun nous a demandé de nous atta-

cher au problème du retentissement de l'insuffisance respiratoire sur la coagulation sanguine.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature mondiale aucune étude d'ensemble sur cette question. Les seuls travaux consacrés à ce sujet ont été abordés sous deux optiques différentes :

— dans le cadre du cœur pulmonaire chronique et de l'insuffisance ventriculaire droite, où les cardiologues (Lenègre et Mathivat, Writhaler et coll., Célice et coll.) préconisent la recherche des troubles de la crase sanguine et l'indication du traitement anticoagulant préventif des phénomènes thrombo-emboliques en cas d'hypercoagulabilité sanguine ;

— sous l'angle des relations entre les troubles des gaz du sang et ceux de la coagulation où de nombreux travaux, parmi lesquels nous citerons ceux de H. Roger, L. Binet, de Baumberger, de Rivatti, de Griffie et coll., de L. Binet et coll., d'Ebbli et Derenzo, n'ont pas encore élucidé complètement le problème.

L'étude que nous abordons représente donc un aspect encore mal connu des conséquences de l'insuffisance respiratoire chronique. Nous devons préciser d'emblée que nous limiterons cette étude aux seules insuffisances respiratoires chroniques, laissant de côté les insuffisances respiratoires aiguës dont les conséquences sur la coagulabilité sanguine peuvent être inverses, ainsi qu'il ressort des travaux récemment publiés par P.-P. Garin et coll., à l'occasion des journées organisées en avril 1962 à la clinique pneumo-phtisiologique, de Sainte-Eugénie, à Lyon.

*
**

Après avoir précisé le type de malades qui ont été expertisés, nous étudierons tout d'abord les résultats globaux obtenus à l'aide des tests de coagulation que nous avons pratiqués. Nous analyserons ensuite les rapports qui peuvent être établis entre les troubles de la coagulation et différents paramètres classiques, permettant de définir la qualité de l'insuffisance respiratoire. Et après avoir discuté les causes des troubles de la coagulation et leurs conséquences éventuelles, nous envisagerons les déductions thérapeutiques qui pourront découler de la constatation de ces troubles.

CHAPITRE PREMIER

CHOIX DES MALADES — MATERIEL D'ETUDE

Nous avons basé notre travail, inspiré par le Professeur J. Brun, sur 142 observations concernant des insuffisances ventilatoires chroniques, hospitalisées à la clinique pneumophysiologique de Lyon au cours des années 1960, 1961 et 1962 et du premier trimestre 1963.

Le nombre de nos observations peut paraître, à première vue, peu important, mais en fait, nous avons opéré une sélection très stricte afin de ne retenir que les malades en état d'insuffisance ventilatoire chronique, en dehors de toute poussée d'insuffisance respiratoire aiguë, et en l'absence de tout épisode infectieux aigu intercurrent.

Nous avons éliminé du cadre de notre étude les sujets présentant des affections associées à leur insuffisance ventilatoire et susceptibles de retentir sur les fonctions hématologiques telles que cirrhose confirmée, ulcus digestif, atteinte néoplasique, artérite, affection hématologique, etc.

Nos malades ont été testés tant au point de vue de la coagulation sanguine qu'au point de vue fonctionnel respiratoire et cardiovasculaire, ceci avant tout traitement de quelque ordre qu'il soit, et en particulier cortisonique. Nous précisons, par ailleurs, que pour les malades qui avaient un traitement cortisonique en cours avant leur hospitalisation, un arrêt de cette médication de cinq jours a été observé avant la pratique des bilans de la coagulation sanguine. Ces 142 malades sélectionnés se présentaient ainsi sur le plan clinique et fonctionnel respiratoire, en dehors de toute notion concernant la maladie causale proprement dite.

I. — Manifestations cliniques

La symptomatologie clinique de l'insuffisance ventilatoire est actuellement bien connue.

A. — *La dyspnée :*

Elle représente le maître symptôme et le plus fréquent de l'insuffisance ventilatoire. Bien que signe subjectif et par conséquent sujet à critique, elle permet, toutefois, d'emblée une évaluation schématique et approximative des troubles fonctionnels. Envisagées sous cet angle, nos 142 observations se subdivisent en 4 groupes :

- 10 de nos malades n'accusaient aucune gêne respiratoire lorsque nous les avons examinés, alors que l'examen spiromographique objectivait des altérations nettes. Cette latence clinique ne préjuge en rien de la bénignité des troubles, puisque 40 % de ces sujets présentaient des altérations dynamiques importantes, dont 10 % avec rétention alvéolaire.
- 132 sujets présentaient une dyspnée plus ou moins importante et la répartition des observations, selon les normes classiques, a permis de différencier :
 - 34 cas (soit environ 25,7 %) où n'existait qu'une dyspnée modérée n'apparaissant que pour un effort important et disparaissant avec lui.
 - 68 cas (soit 51,5 %) comportaient une dyspnée importante déclenchée par des efforts minimes apparaissant, par exemple, dès le premier étage dans le test de l'escalier.
 - 30 cas (soit 22,8 %) de dyspnée majeure, voire de décubitus. Précisons d'emblée que cette dyspnée majeure correspondait à des perturbations fonctionnelles très importantes.

B. — *Les manifestations bronchiques :*

- 85 de nos malades dyspnéiques présentaient une dyspnée sèche, sans toux ni expectoration.

- Les 57 autres, soit 40 % de l'ensemble, accusaient des signes bronchiques plus ou moins importants :
- 26 présentaient une toux et une expectoration muqueuse à prédominance surtout matinale.
- Chez les 21 autres, les manifestations bronchiques étaient beaucoup plus marquées avec toux importante et expectoration mucopurulente.

C. — *L'Hippocratisme digital* :

Nous l'avons retrouvé chez 19 de nos malades (soit 13,3 % des cas). Il s'agissait d'insuffisances respiratoires sévères évoluant depuis de longues dates.

D. — *La cyanose* :

Elle a été trouvée chez 43 de nos sujets (soit dans 30,2 %). Chez 27 d'entre eux elle était présente au repos sous forme de cyanose de la face et des extrémités. Chez les 16 autres, elle apparaissait au moindre effort.

Le tableau I schématise ces données.

II. — *Etude fonctionnelle*

L'insuffisance ventilatoire chronique est un chapitre nouveau de la pathologie respiratoire établi grâce au développement des méthodes d'exploration fonctionnelle qui ont permis de préciser les différents caractères physiologiques et hémodynamiques de la fonction respiratoire.

De nombreux auteurs contribuèrent à ce progrès, parmi lesquels se sont illustrés plus particulièrement les noms de J. Arnaud et P. Tulou, Knipping, Anthony et Bolt Cournand, Baldwin et Riley Conroe, Tiffeneau, Cara, Sadoul, Ugglà, Balmes...

De nombreuses classifications ont été proposées pour étiqueter les syndromes d'insuffisance respiratoire. Schématiquement, on distingue actuellement trois ordres de troubles qui peuvent être isolés ou associés :

TABLEAU I

Manifestations cliniques de nos insuffisants respiratoires.		
	sur 142 cas	
	+	—
Dyspnée	132 soit 93 %	10 soit 7 %
Manifestations bronchiques	57 soit 40 %	85 soit 60 %
Cyanose	43 soit 30,2 %	99 soit 69,8 %
Hippocratisme	19 soit 13,3 %	123 soit 86,7 %

Type de la dyspnée		
	sur 132 cas	
	Modérée	Importante
	34	68
	soit 25,7 %	soit 51,5 %
		Majeure
		30
		soit 22,8 %

- Les troubles de la ventilation externe et interne avec leurs conséquences humorales éventuelles.
- Les troubles de la diffusion au sein de la membrane alvéolo-capillaire.
- Les troubles de perfusion et de distribution.

C'est essentiellement sur les troubles de la ventilation et de leur éventuel retentissement sur les gaz du sang, que nous avons basé notre travail.

A - LES TROUBLES DE LA VENTILATION :

Ces troubles sont essentiellement décelés par l'étude spiromographique. Les explorations fonctionnelles ont été pratiquées au Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle de la Clinique Pneumo-phthysilogique de l'Hôpital Sainte-Eugénie. Les troubles de la ventilation sont habituellement classés en syndrome restrictif et syndrome obstructif. J. Brun, M. Perrin-Fayolle, J. Gardère et L. Cassan, dans leur étude sur l'insuffisance ventilatoire au cours de la tuberculose pulmonaire, ont souligné la confusion qui naît de ces qualificatifs du point de vue pathogénique et proposent de substituer aux termes de restriction et d'obstruction ceux d'amputation et d'altération de la dynamique broncho-alvéolaire. Aussi, avec J. Brun, nous avons divisé nos syndromes ventilatoires en trois groupes.

I. — *Syndrome d'amputation fonctionnelle isolée* : (formes restrictives pures)

Ce syndrome caractérisé par un abaissement de la capacité vitale, un abaissement parallèle de la ventilation maxima seconde et une chute de la ventilation maxima minute, groupe 15 de nos malades (soit 10,5 %) parmi lesquels :

- 6 présentaient une insuffisance ventilatoire purement objective (absence de manifestation dyspnéique).
- Chez les 9 autres, l'insuffisance ventilatoire était également subjective dont 7 avec dyspnée modérée et 2 avec dyspnée importante.

II. — *Insuffisance ventilatoire par altération de la dynamique ventilatoire* : (formes dites obstructives)

Ce syndrome est caractérisé essentiellement au point de vue spiromographique par un abaissement du coefficient de Tiffeneau, une réduction de la ventilation maxima minute avec signe de créneau, phénomène d'air trapping, et secondairement troubles de la ventilation interne avec augmentation du volume résiduel et du rapport de Cournand :

- 36 de nos malades (soit 25,4 %) rentraient dans ce cadre avec :

- dans 13 cas, troubles dynamiques limités à des perturbations de la ventilation externe.
- dans 23 cas, présence d'une rétention alvéolaire importante avec coefficient de Cournand élevé, traduisant un état emphysémateux pulmonaire diffus.

Du point de vue clinique enfin, ces 36 malades se présentaient ainsi :

- 3 n'accusaient aucune gêne respiratoire,
- 11 présentaient une dyspnée modérée,
- 20 une dyspnée importante,
- 2 dyspnée de repos.

III. — *Formes mixtes* :

Cette forme, caractérisée par l'association d'un trouble restrictif et obstructif, est nettement plus importante dans notre série, puisqu'elle groupe 91 de nos observations (soit 64,1 %) :

- 12 présentaient un syndrome mixte sans rétention alvéolaire,
- 79 un syndrome mixte avec rétention alvéolaire, cette association indiquant une insuffisance ventilatoire sévère.

Sur le plan clinique, on notait enfin que :

- 1 malade n'accusait aucune dyspnée,
- 16 présentaient une dyspnée modérée,
- 46 une dyspnée importante,
- Enfin 28 une dyspnée de repos.

Le tableau II résume ces données.

B. — TROUBLES DES GAZ DU SANG :

Nous avons recherché le retentissement éventuel sur les gaz du sang chez 105 de nos sujets.

La mesure de Sa O₂ a été effectuée après prélèvement de sang artériel périphérique, soit avec l'appareil de Haldane,

TABLEAU II

Types de l'insuffisance ventilatoire				
sur 142 cas				
Syndrome d'amputation ventilatoire		Syndrome mixte dynamique ventilatoire		Syndrome d'atteinte
15 soit 10,5 %	36 13 sans rétention alvéolaire	soit 25,4 % 23 avec rétention alvéolaire	91 12 sans rétention alvéolaire	soit 64,1 % 79 avec rétention alvéolaire

soit à l'aide de l'oxymétrie avec cellule photo-électrique, au repos et après effort.

La mesure de la Pa CO₂ a été effectuée indirectement à partir du ph et du CO₂ total, en appliquant l'équation de Hendersson-Hasselbach ou en utilisant l'abaque de Peters et Von Slyke.

Nous avons considéré qu'il y a hypercapnie lorsque la pression partielle du gaz carbonique dans le sang est supérieure à 44 mm Hg et hypoxie lorsque la saturation oxyhémoglobinée est inférieure à 94 % et nous avons obtenu les résultats suivants :

- 48 de nos malades ne présentaient aucun trouble des gaz du sang ni au repos ni à l'effort, au moment où nous les avons examinés.
- 57 présentaient des perturbations gazométriques se répartissant de la façon suivante :

- 16 cas où l'hypoxie apparaissait à l'effort seulement, après un travail musculaire effectué sur la bicyclette ergométrique et inférieur à 50 w.
- en 41 cas, des perturbations sanguines existaient au repos avec :
 - 20 hypoxie et hypercapnie associées évoquant un syndrome d'hypoventilation alvéolaire globale,
 - 18 hypoxies isolées au repos dont une corrigée à l'effort (phénomène traduisant un trouble de distribution),
 - enfin 3 hypercapnies de repos avec hypoxie d'effort.

Si nous considérons les perturbations des gaz du sang en fonction de l'oxygène et du gaz carbonique, nous avons donc, sur 57 insuffisances ventilatoires perturbées au repos ou à l'effort :

— 34 hypoxies isolées,

— 23 hypoxies et hypercapnies associées.

Enfin, nous voulons signaler dès à présent que nous n'avons jamais trouvé chez nos malades une hypercapnie supérieure à 58 mm Hg et la saturation oxyhémoglobinée n'a jamais été trouvée inférieure à 85 %.

III. — Troubles cardio-vasculaires

Le retentissement cardio-vasculaire des insuffisances respiratoires est actuellement un fait bien connu. Il s'agit là d'un problème qui a déjà été étudié par nombre d'auteurs, et en particulier par Scott et Gardin, Spain et Handler, Parkinson et Hoyle, Codina Altès, Roll et coll., Goldberger, Kahn, Winternitz, Langerdof, Zuckermann et coll., Lenègre et coll., Tourniaire et coll, Cournaud, Baldwin Harvey et coll., J.Gardère, etc... Ces travaux ont permis de préciser les divers aspects cliniques radiologiques, électrocardiographiques et hémodynamiques du cœur pulmonaire chronique et de ses états prémonitoires.

En l'absence de cathétérisme, ce sont essentiellement les critères électro-cardiographiques actuellement bien codifiés, confrontés avec les signes cliniques et radiologiques, qui nous ont permis d'affirmer l'existence d'un cœur pulmonaire chronique chez 16 de nos malades :

- 6 de ces malades présentaient un C.P.C. véritable avec altérations électriques majeures (ondes P Pulmonaires, déviation axiale droite de plus de 110° , rapports R/S inférieur à 1, T négative dans les précordiales droites, etc...) et des signes cliniques évocateurs :
signe de Harzer, hépatalgie d'effort, reflux hépato-jugulaire, en plus d'une dyspnée majeure, d'une cyanose nette, d'un hippocratisme digital et radiologiquement une distension importante du tronc et des 2 branches de l'artère pulmonaire.
- 10 autres entrent dans le cadre de ce que Tourniaire, Tartulier et Deyrieux ont appelé « le syndrome prémonitoire du Cœur pulmonaire chronique ».
- Enfin, 3 de nos malades, malgré des signes cliniques d'alarme (signe de Harzer, artères pulmonaires distendues et hyperpulsatiles, cyanose et hippocratisme) n'accusaient aucune perturbation électro-cardiographiques nettes.

Tels sont, brièvement exposé, les aspects cliniques, fonctionnels et cardiovasculaires de nos 142 observations. Nous préciserons enfin, pour terminer, qu'aucun de ces malades ne présentait de signes cliniques de thrombose veineuse périphérique.

IV. — Etude étiologique. — Origine des troubles ventilatoires

Il est intéressant de préciser l'origine de nos observations :

A) LE SEXE :

Parmi nos 142 observations, 29 seulement concernent des femmes (soit près de 20,4 %) contre 79,6 % d'hommes.

Ce chiffre, malgré la prépondérance du recrutement masculin de la clinique des voies respiratoires de Lyon, n'en témoigne pas moins, cependant, de la plus grande fréquence des troubles respiratoires chez l'homme dont la classique prédisposition pour la bronchite et l'emphysème a été déjà signalée par de nombreux auteurs.

B) L'ÂGE :

L'âge moyen de nos malades est de 56 ans et 7 mois, avec comme extrême 79 ans et 31 ans. De façon plus précise, ils se répartissent ainsi :

Entre 30 et 40	16
40 et 60	78
60 et 70	39
70 et 80	9

C) NATURE DE L'AFFECTION CAUSALE :

Les affections pulmonaires susceptibles d'engendrer une insuffisance ventilatoire sont extrêmement nombreuses. N'ayant pratiqué aucun choix limitatif de nos malades à ce point de vue, nous retrouvons des étiologies extrêmement diverses :

— *L'insuffisance ventilatoire d'origine tuberculeuse* groupe 41 de nos observations. Ce chiffre peut paraître assez important, mais il n'a, en fait, qu'une valeur relative en raison du recrutement préférentiel de la clinique Sainte-Eugénie.

J. Brun et M. Perrin-Fayolle ont, dans des études récentes, précisé les formes de la tuberculose pulmonaire génératrices d'insuffisance ventilatoire et les circonstances étiopathologiques de son apparition.

Nous référant aux données établies par ces auteurs, nous pouvons classer ces 41 cas de la façon suivante :

- Terrain emphysémateux révélé ou aggravé par la tuberculose : 12 cas.
- Collapsothérapie médicale ou chirurgicale et exérèse chirurgicale : 11 cas.

— Enfin, dans 18 cas, la tuberculose était directement responsable avec :

- dans 12 cas, sous forme de lésions ulcéro-caséuses rétractiles à tendance fibreuse,
- dans 2 cas il s'agissait de tuberculose ulcéro-caséuse non rétractile à évolution chronique,
- et enfin 4 cas de tuberculose fibreuse séquellaire.

— *La bronchite chronique et l'emphysème* étaient à l'origine de l'insuffisance ventilatoire chez 37 de nos malades.

— *La silicose et autres pneumoconioses* étaient en cause dans 21 cas.

— *La maladie asthmatique* arrivée au stade d'asthme à dyspnée continue groupait 14 de nos observations.

— *Enfin, comme autres étiologies, nous retrouvons :*

- 5 cas de bronchectasies dyspnéissantes,
- 3 cas de sarcoïdose de Besnier-Boeck,
- 2 cas de pneumonectomie totale.

Dans 19 cas, l'insuffisance ventilatoire était d'origine complexe avec intrication de nombreux facteurs ou due à une fibrose d'origine indéterminée.

*
**

Ainsi donc apparaît une diversité extrême sur le plan étiologique, alors que sur le plan fonctionnel, nos observations présentent une certaine unité du fait de l'existence de troubles ventilatoires patents, objectivés par l'exploration fonctionnelle et la présence d'une dyspnée plus ou moins invalidante. Par contre, l'importance et le stade évolutif du syndrome ventilatoire et de son retentissement cardiovasculaire sont très variables chez nos 142 malades.

Contrairement à ce que l'on peut penser, cet éventail largement ouvert au point de vue évolutif est d'un grand intérêt pour notre étude, car il va nous permettre de juger comme nous le verrons si les troubles de la coagulation, lorsqu'ils existent, évoluent parallèlement aux altérations de la fonction respiratoire.

CHAPITRE II

ETUDE ANALYTIQUE DES TROUBLES DE LA COAGULATION CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

La coagulation du sang est un phénomène extrêmement complexe et de connaissance récente. Il n'est pas dans notre intention de tracer un historique détaillé de la question, mais avant d'aborder l'analyse des troubles de la coagulation, nous rappellerons seulement les principaux travaux qui ont été consacrés à ce sujet et la conception actuelle de ce phénomène.

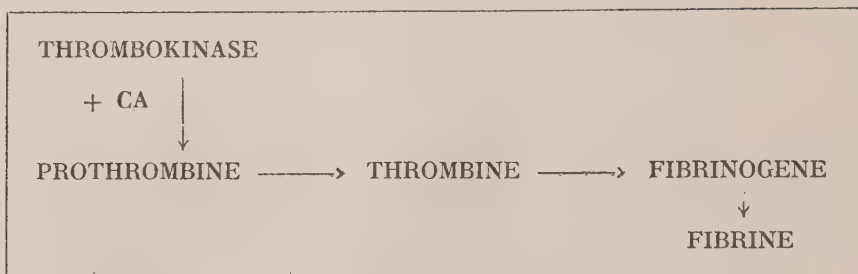
Avant 1904, nos connaissances sur la coagulation étaient encore très rudimentaires, mais l'on avait toutefois déjà des notions (Schmidt, 1861-1892) du facteur thrombine, du rôle du fibrinogène, de la prothrombine et de l'effet des extraits tissulaires et du calcium (Arthus et Pagès, 1898).

C'est à Morawitz, en 1904, que nous devons la première étude synthétique sur la coagulation.

Mais les travaux décisifs ont été entrepris seulement en 1943, date depuis laquelle se sont particulièrement illustrés les noms de Quick, Owren, Biggs, Douglas et Seegers, pour ne citer que les plus connus.

Dans l'ensemble, le schéma classique de Morawitz reste vrai dans ses grandes lignes. Les thrombokinasés contenues dans les cellules et dans les plaquettes, libérées au moment de l'extravasation sanguine au contact d'une surface non endothélialisée, attaquent en présence de calcium la prothrombine circulante qu'elles convertissent en thrombine active. C'est le premier temps classique invisible de la coagulation. La thrombine ainsi formée transforme à son tour le fibrinogène en fibrine. Enfin, dans la phase de post-coagulation se produisent deux phénomènes : la rétraction et la lyse du caillot.

SCHÉMA DE MORAWITZ



Les travaux modernes ont, en fait, compliqué ce schéma en y introduisant de nouveaux facteurs et en précisant l'existence d'anticoagulants physiologiques qui peuvent inhiber chacun de ces facteurs. On a identifié avec certitude 9 facteurs dont la terminologie courante est la suivante :

Fibrinogène (I), prothrombine (II), extraits tissulaires (III), calcium (IV), proaccélélerine et accélélerine (V), proconvertine et convertine, accélérateurs de la conversion de la prothrombine (VII), globuline antihémophilique (VIII), composant thromboplastique plasmatique PTC ou christmas factor (IX) et facteur Stuart requis pour la formation de la thromplastine extrinsèque (X).

Le facteur VI n'a pas été démontré et a donc disparu de la nomenclature.

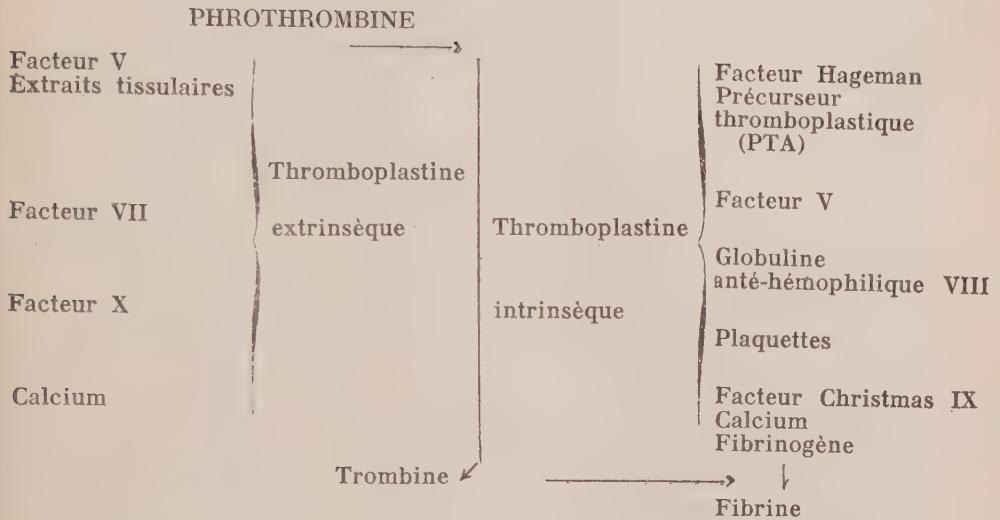
Ces données sont résumées dans le tableau III qui représente un schéma simplifié de la conception actuelle de la coagulation :

I. — Moyens d'étude de la coagulation

Il n'est pas dans notre intention d'envisager et de discuter des valeurs respectives des différents tests proposés pour l'exploration de ce phénomène. L'accord est loin d'être réalisé sur ce sujet.

Pour notre part, nous nous contenterons d'indiquer les différents tests que nous avons pratiqués chez nos malades, et les résultats que nous avons obtenus.

TABLEAU III



Les bilans de la coagulation pratiqués chez nos 142 insuffisants ventilatoires chroniques au laboratoire de la Clinique de Sainte-Eugénie ont été de deux sortes :

- Des tests globaux de la coagulation
 - Temps de coagulation,
 - Test de tolérance à l'héparine,
 - Thromboélastographie, test global objectivant malgré tout les différents temps de la coagulation.
- Des tests spécifiques portant sur un facteur déterminé
 - Fibrinogène,
 - Taux de prothrombine,
 - Numération des plaquettes.

A) Tests globaux

1° TEMPS DE COAGULATION :

Ayant rejeté le test sur lame, nous avons pratiqué la technique de Soulier, avec deux tubes et appréciation de la

coagulation terminale. Normalement, le temps de coagulation est de 10 à 15 minutes à la température du laboratoire.

Ce test a fait l'objet de nombreuses critiques formulées, à juste raison, par nombre d'auteurs et surtout par Quick et Stéfanini. Il est peu sensible et très variable, suivant l'opérateur et la verrerie utilisée. En effet, il arrive qu'un temps de coagulation soit trouvé perturbé à un examen et le même jour normal à 2 ou 3 autres examens. De toutes façons, ce test ne donne qu'une appréciation grossière de la coagulation.

Nous n'avons retenu, dans ce travail, comme témoignant d'une hypercoagulabilité, que les temps inférieurs à 8 minutes.

2° TEST DE TOLÉRANCE A L'HÉPARINE :

Décrit par Waugh et Ruddyck et modifié par Soulier et Le Bolloch, ce test est utilisé sur une grande échelle par Beaumont et Lenègre, Froment, Gonin, Cahen et Mlle Ithier, parmi d'autres, et consiste à déterminer non pas le temps de coagulation du sang, mais celui du plasma oxalaté récalcifié d'abord sans héparine, puis en présence d'héparine à concentration croissante, et comparativement à un plasma témoin, traité dans des conditions strictement identiques. L'exécution de ce test requiert, comme d'ailleurs tous les tests de coagulation, des conditions de prélèvement rigoureuses :

Il faut pratiquer une ponction franche, sans garrot dans la mesure du possible (afin d'éviter le phénomène de stase et l'apport de thromboplastine tissulaire); recueillir le sang veineux sur anticoagulant (mélange de Wintrobe, c'est-à-dire oxalate de potassium et d'ammonium en quantité strictement calculée pour une quantité de sang définie...).

Enfin, l'examen doit être pratiqué dans les quatre heures qui suivent le prélèvement.

Dans un premier temps on détermine le temps de Howell : temps de coagulation à 37° d'un plasma oxalaté récalcifié par une solution titrée de chlorure de calcium. Normalement, ce temps est de 2 à 3 minutes et varie parallèlement avec le temps de coagulation.

Dans un deuxième temps on mesure le temps de coagulation du plasma à tester en présence de quantités croissantes

d'héparine, 0,3, 0,7 et 1 unité, comparativement à un plasma témoin.

L'allongement de ce temps par rapport au témoin traduit l'hypocoagulabilité, au contraire son raccourcissement traduit l'hypercoagulabilité.

Pour faciliter l'exposé de nos résultats, nous avons utilisé dans nos tableaux l'indice de coagulabilité (IC) de Cahen et Mlle Ithier.

$$\text{IC} = \frac{\text{temps de coagulation du témoin}}{\text{temps de coagulation du malade}} \left. \vphantom{\frac{\text{temps de coagulation du témoin}}{\text{temps de coagulation du malade}}} \right\} \begin{array}{l} \text{en présence d'une unité} \\ \text{d'héparine} \end{array}$$

si IC = 1, isocoagulabilité,
si IC > 1, hypercoagulabilité,
si IC < 1, hypocoagulabilité.

Nous avons retenu comme tests d'hypercoagulabilité ceux ayant un indice supérieur à 1.

En réalité, le test de tolérance à l'héparine n'est pas, à proprement parler, un test global de la coagulation, puisqu'il n'explore que la formation de thrombine, n'apportant que peu d'éléments sur la quantité de fibrine et les plaquettes. Ce test, le plus habituellement utilisé, n'est pas considéré par J.-P. Soulier lui-même comme un test de diagnostic d'hypercoagulabilité ; c'est essentiellement un test de surveillance thérapeutique.

3° THROMBOÉLASTOGRAPHIE (T.E.G.) :

La thromboélastographie (T.E.G.), appelée par Marchal et Leroux thrombodynamographie, est un procédé d'étude à la fois global et partiellement analytique des phénomènes complexes de la coagulation sanguine.

Créée en 1948 par Hartert et introduite en France par Leroux, par Bosson et Dechamboux, la thromboélastographie a déjà fait l'objet de très nombreux travaux, aussi bien en France qu'à l'étranger, et parmi lesquels nous citerons plus particulièrement ceux de Marchal, la thèse de Prost, les travaux de Fischer, de Jamain, de Benhamou, ceux de Della Santa et de Nicolas, etc...

Ces travaux, entre autres, ont permis de perfectionner la technique, d'éclaircir l'interprétation des tracés et de préciser

l'intérêt clinique de cette méthode. Ainsi la T.E.G., après avoir acquis une place prépondérante dans l'étude des diathèses hémorragiques, le dépistage et la surveillance du traitement de la maladie thrombo-embolique, a vu son champ d'action s'étendre à d'autres domaines de la pathologie, et notamment en cardiologie, en hépatologie, en obstétrique et en chirurgie.

C'est sur ce test que nous avons basé notre travail, seul test permettant d'objectiver une hypercoagulabilité (Audier, Serradimigni).

Le thromboélastographe permet de suivre par vision directe continue et enregistrement photographique toutes les phases de la coagulation d'un plasma placé dans le thromboélastographe, et d'apprécier la qualité du caillot.

On peut ainsi explorer successivement plusieurs temps de la coagulation :

— La vitesse de formation du caillot.

— L'élasticité du caillot.

— La rétraction et même la lyse du caillot si l'on prolonge l'examen suffisamment longtemps.

Les avantages de cette méthode sont évidents. Le premier et le plus perceptible des avantages de cette technique est évidemment son automaticité, son indépendance du coefficient personnel de l'opérateur, puisque dans l'opération engagée tout se passe dans des conditions standard définitives (température constante, qualité du récipient où a lieu la coagulation) et automatiques. C'est dire la rigueur des résultats obtenus, leur sensibilité et leur fidélité, ainsi que leur reproductibilité parfaite constituant ainsi une base solide du diagnostic.

Pour effectuer cet examen, on place le milieu coagulable (dans le cas présent le plasma) dans une cuve en acier spécial V2A non mouillable (présentant les mêmes avantages qu'un revêtement siliconé vis-à-vis des phénomènes de coagulation). Cette cuve subit un mouvement d'oscillation périodique autour de son grand axe ; à chaque extrémité de l'oscillation de la cuve un temps de pose est prévu, la période d'oscillation totale de la cuve étant de 9 secondes. Le grand axe vertical de la cuve est occupé par un cylindre explorateur en même acier

que la cuve, qui plonge dans le plasma contenu dans la cuve, a égale distance du fond et des parois de celle-ci. Ce cylindre pend à un fil de torsion solidaire d'un miroir plan qui, par l'intermédiaire d'un système optique approprié, réfléchit un spot lumineux sur une échelle graduée en millimètres d'une part, et d'autre part sur un papier sensible au bromure d'argent entraîné dans un mouvement continu par un kynographe.

Pour interpréter un thromboélastogramme on peut, soit observer le spot lumineux sur l'échelle graduée, soit plus tard examiner le tracé obtenu après développement du papier photographique, ce tracé se présente sous forme d'une courbe à 2 branches symétriques, ce phénomène étant dû au temps de pose d'une seconde prévu à chaque extrémité de l'oscillation de la cuve : les 2 branches du tracé représentent le lieu géométrique de chaque déplacement du spot.

Après avoir décrit l'appareil utilisé pour l'exécution de la thromboélastographie, nous allons voir les précautions à prendre pour effectuer cet examen. Elles sont de deux ordres :

1. Précautions lors de la préparation du matériel nécessaire. Tout le matériel doit être siliconé pour éviter l'intervention des facteurs de surface sur les plaquettes. La verrerie est siliconée à neuf avec le Rhodorsil avant chaque examen.

2. Précautions lors du prélèvement.

Le prélèvement doit être fait avec une aiguille à plateau de gros calibre, avec écoulement libre du sang, élimination des premiers centimètres cubes, recueil en tube siliconé sur citrate trisodique 3,8 % (1 cc pour 4 cc de sang). L'examen proprement dit se fait par calcification par Ca Cl_2 à 1,29 % préparé extemporanément et très exactement titré (0 cc 10) de 0 cc 25 de plasma prélevé au milieu de la plasmaticque, entre 1 heure et 2 heures après le prélèvement. Sous réserve d'une exécution impeccable, l'examen présente le maximum de rigueur et ne comporte jamais l'établissement d'une courbe témoin normale.

Tant que le plasma est fluide, la cuve est soumise à son mouvement périodique, mais le cylindre reste fixe : c'est le temps de latence. Dès que la coagulation s'amorce, donc dès l'apparition des premiers éléments de fibrine, le cylindre devient solidaire de la cuve, est animé du même mouvement

de rotation périodique dont l'amplitude va en augmentant jusqu'à un maximum. Ce maximum rendant compte de l'élasticité du caillot.

La durée d'enregistrement est en général d'une heure.

Le diagramme normal a la forme d'un diapason (voir tableau III bis, et comporte trois parties :

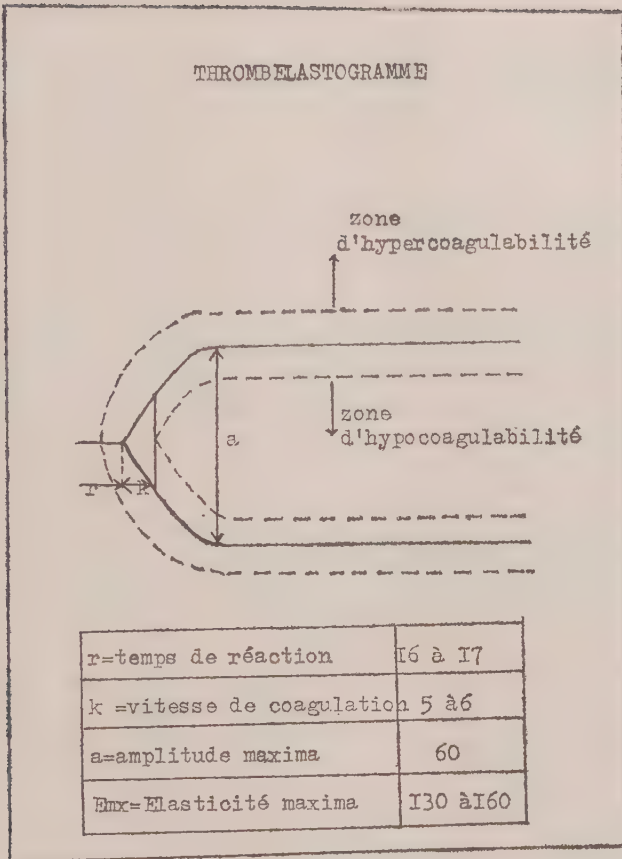
- une portion linéaire qui correspond à la phase de pré-coagulation ou temps de réaction « r » ;
- lui faisant suite : les branches du diapason qui divergent progressivement. Dans cette portion on distingue la constante « K », déterminée par la distance en millimètres comprise entre la fin de « r » et un écartement des 2 branches de 20 mm ; elle correspond à la vitesse de coagulation. « r » et « K » sont les constantes longitudinales, qui sont donc des mesures chronométriques (l'équivalence est de 2 mm pour une minute) ;
- la constante « a », ou constante transversale, représentée par la valeur de l'écartement maximum des 3 branches et son corrolaire parabolique « Emx », soit :

$$Emx = \frac{100 \times a}{100 - a}$$

Quant aux constantes angulaires, on peut en faire abstraction en pratique

a) *Signification de ces constantes :*

- « r » représente la phase de latence de la coagulation pendant laquelle se développent et se combinent tous les facteurs thromboplastiques ; pro-accélélerine, proconvertine, etc...
(Le déficit de l'un pouvant être compensé par l'excès de l'autre), on l'appelle également pour cette raison phase du thromboplastinoformation.
- « K » est le reflet de la transformation du fibrinogène en fibrine, sous l'action de la thrombine formée dans le temps précédent. C'est le temps de thrombine ou vitesse de coagulation.



« r » + « K » : cette somme mesure le temps classique de coagulation avec une exactitude et une fidélité auxquelles ne peuvent prétendre les tests classiques en tubes calibrés, capillaires ou siliconés.

— « a » mesure, selon Hartert, les variations d'élasticité du caillot, de sa résistance à la traction. C'est dans ce point précis que réside toute l'originalité de la T.E.G., alors que les constantes « r » et « K » ne constituent, en somme, qu'un perfectionnement très appréciable de la mesure du temps de coagulation. Ainsi, tout en décelant, par sa finesse, les petites variations échappant aux tests classiques, la T.E.G. apporte une notion nouvelle :

celle de l'élasticité du caillot, dont la connaissance présente le plus haut intérêt dans le domaine de la maladie thrombo-embolique. Car de cette qualité paraît découler l'aptitude du caillot, non seulement à se constituer, mais à constituer un obstacle ferme et tenace à la circulation sanguine.

Cette propriété paraît liée au nombre, à l'adhésivité et l'agglutinabilité des plaquettes vivantes. Mais l'école française a pu montrer expérimentalement qu'un deuxième facteur au moins aussi important, sinon plus, était déterminant sur la réalisation de l'amplitude maximum « a », c'est le fibrinogène.

C'est pourquoi tous nos bilans ont comporté systématiquement la numération des plaquettes et le taux de fibrinogène.

b) *Valeur normale des constantes :*

Elles diffèrent, en fait, dans des marges assez étroites selon les auteurs. Celles que nous avons déterminées en nous référant à des tracés de sujets strictement normaux sont les suivantes :

	valeurs extrêmes
« r »	14 à 18 mm
« K »	4 à 6 mm
« a »	55 à 65 mm
Em	130 à 180 mm

c) *Traduction de l'hypercoagulabilité sur le tracé du T.F.G. :*

Les déformations du diagramme normal plaidant en faveur de l'hypercoagulabilité divisent les coagulationnistes en deux groupes. Certains, comme Hartert, ne tiennent compte que des variations de « r + k ». Mais la majorité des auteurs, avec Marchal et Leroux, retiennent aussi les modifications des valeurs de « a ». Dans ces conditions, le diagramme hypercoagulable peut revêtir trois aspects :

- 1° L'image typique « en verre à cognac » avec le raccourcissement de « r » + « K », l'écart brusque des deux branches, la forte augmentation de « a » et par conséquent de « Em » constitue le diagramme le plus évocateur de l'hypercoagulabilité biologique.

- 2° Le raccourcissement isolé de « r » et « k » constitue également un critère important de l'hypercoagulabilité.
- 3° L'augmentation isolée de « a » et de « Em », « r » + « k » restant normaux constitue un troisième aspect biologique.

B) Tests spécifiques portant sur un facteur déterminé

1° FIBRINOGENÈ

Nous avons pratiqué une détermination chimique par méthode pondérale, après précipitation de la fibrine par une solution titrée de chlorure de calcium.

Le taux normal est de 3 à 4 g ‰. Nous n'avons retenu comme fibrinogène augmenté que ceux dépassant 5 g ‰.

2° TAUX DE PROTHROMBINE OU TEMPS DE QUICK

C'est la mesure de la coagulation d'un plasma citraté recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine, en se référant à un ou plusieurs témoins normaux.

L'isocoagulabilité du plasma témoin et du plasma à tester s'exprime par le chiffre de 100 %.

Le temps de Quick explore l'activité du complexe Prothrombine et cofacteurs.

Nous n'avons retenu comme hypercoagulables que les taux de prothrombine supérieurs à 105 %.

3° NUMÉRATION DES PLAQUETTES

Nous avons pratiqué cette numération par la méthode directe à la cellule de Thomas, suivant la technique de Cazal. Nous avons considéré comme normal un taux de plaquettes entre 250.000 et 280.000 mm³ et comme augmenté tout taux de plaquettes supérieur à 300.000 mm³, et ceci en nous basant sur la moyenne des résultats obtenus dans le laboratoire de la Clinique de Sainte-Eugénie.

Tels sont les différents tests de coagulation que nous avons pratiqués d'une façon systématique dans nos observations. *Mais c'est surtout la T.E.G., répétons-le, qui a été à la base de notre étude.*

II. — Résultats analytiques

Nos investigations nous ont permis de découvrir que les insuffisants respiratoires chroniques présentaient soit des tests de coagulation normaux, soit des perturbations s'effectuant dans le sens d'une hypercoagulabilité sanguine.

Nous avons groupé dans le tableau IV l'ensemble des résultats obtenus au cours de ces différents tests chez nos 142 insuffisants respiratoires, et voici le détail de ces résultats :

- sur 142 cas, 89 sujets, soit 62,6 %, présentaient un T.E.G. avec des signes d'hypercoagulabilité ;
- nous trouvons en seconde position le fibrinogène dont 71 dosages sur 142 se sont révélés supérieurs à 5 g ‰, ce qui correspond à 50 % des cas ;
- le taux des plaquettes a été trouvé supérieur à 300.000 mm³ dans 57 de nos observations, soit dans 40 % des cas ;
- le test de tolérance à l'héparine a eu un IC supérieur à 1 dans 23,9 % des cas ;
- le temps de coagulation a été inférieur à 8 minutes dans 22,5 % des cas ;
- et enfin, le taux de prothrombine a été supérieur à 105 % dans seulement 4,9 % des cas.

1° En aucun cas nous n'avons observé d'altérations biologiques dans le sens de l'hypocoagulabilité chez nos malades.

2° C'est au niveau de la T.E.G. que nous trouvons les plus grosses perturbations dans le sens de l'hypercoagulabilité. Nos résultats rejoignent ainsi ceux de l'immense majorité des auteurs qui accordent la première place à la T.E.G. dans le dépistage biologique des signes d'hypercoagulabilité sanguine et des états préthrombotiques.

Nous avons essayé de déterminer sur quelle zone du diagramme T.E.G. porte l'hypercoagulabilité :

- sur 89 T.E.G. hypercoagulables, nous avons 55 cas où nous trouvons des images absolument typiques avec raccourcissement de « r » + « K » et augmentation de « a » et Em ;

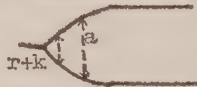
TABLEAU IV

Tests de coagulation chez l'insuffisant respiratoire			sur 142 cas	
	Tests de coagulation normaux		Hyper coagulabilité sanguine	
Thromboélastogramme.	53	37,4 %	89	62,6 %
Fibrinogène	71	50 %	71	50 %
Plaquettes	85	60 %	57	40 %
Test de résistance à l'héparine	108	76 %	31	24 %
Temps de coagulation.	110	77,5 %	32	22,5 %
Taux de prothrombine	155	95,1 %	7	4,9 %

— dans 34 cas, nous avons seulement une augmentation de « a » et Em avec « r » + « K » normaux. Le fait que nous avons pratiqué nos examens en dehors de tout épisode infectieux manifeste, nous a permis de retenir ces tracés comme témoignant d'une hypercoagulabilité franche ;

— pas une seule fois nous n'avons trouvé une diminution isolée de « r » + « K ».

Ces résultats sont résumés dans le tableau V.

Sur 89 T. E. G. perturbés		
Diminution isolée de: r + k a et Bux normaux	Augmentation de a et Bux	Hypercoagulabilité totale r + k a et Bux
0	34	55
		
<u>T. E. G.</u>		<u>normal</u>

Enfin, dans le tableau VI, nous avons voulu voir les concordances entre la T.E.G. et les autres tests de la coagulation.

A 89 T.E.G. hypercoagulables correspondent 71 fibrinogènes supérieurs à 5 g %.

Le deuxième test le plus fréquemment perturbé dans le sens de l'hypercoagulabilité conformément aux résultats exprimés par le thromboélastogramme sont les plaquettes. Sur 89 thromboélastogrammes hypercoagulables, nous trouvons, en effet, 56 cas de plaquettes supérieures à 300.000/mm³.

Cette augmentation des plaquettes reste d'ailleurs modérée, s'échelonnant entre 300.000 et 400.000 éléments/mm³.

Nous avons un seul cas où les plaquettes étaient supérieures à 300.000 (320.000), avec une T.E.G. normale.

Précisons que sur les 89 T.E.G. hypercoagulables, il existe, en 48 cas, une hyperfibrinémie et une augmentation du taux des plaquettes associées. En 23 cas, seul le fibrinogène est trouvé

TABLEAU VI

<i>Thromboélastogramme et test de coagulation</i>		
	sur 142 cas 89 53	
	T.E.G. d'Hypercoagulabilité sanguine	T.E.G. normaux
Fibrinogène > 5 g ‰	71	0
Plaquettes > 300.000 mm ³	56	1
Résistance à l'héparine IC > 1	33	1
Temps de coagulation < 8 min.	30	2
Taux de Prothrombine > 105 %	6	1

à un taux supérieur à 5 g ‰. Et enfin, en 8 cas, les plaquettes étaient augmentées sans hyperfibrinémie concomitante.

Par contre, nous ne retrouvons que 33 tests à l'héparine à 1 C supérieur à 1 et 30 temps de coagulation inférieurs à 8 minutes et seulement 6 prothrombines supérieures à 105 %.

Il apparaît, devant ces résultats, que le fibrinogène et les plaquettes sont les deux tests le plus souvent perturbés dans le sens de l'hypercoagulabilité, conformément aux résultats exprimés par la T.E.G.

III. — La polyglobulie

Bien qu'éliminée théoriquement du cadre de cette étude, la polyglobulie, répercussion hématologique, actuellement bien connue, de l'anoxémie de l'emphysème pulmonaire chronique et des insuffisances respiratoires graves, ne peut être passée totalement sous silence. Elle a déjà fait l'objet de très nombreux travaux dont il est hors de notre propos de dresser un historique détaillé. Nous nous contenterons de rappeler les étapes principales qui ont échelonné cette question.

En 1882, Paul Bert met en évidence la polyglobulie hypoxique chez l'animal par séjour prolongé en air raréfié.

En 1890, Viault la retrouve chez les résidants des hauts plateaux. Mais ce sont essentiellement les travaux d'Hurtado et Artesalazar, depuis 1945, qui ont permis une étude précise et détaillée des adaptations hématologiques à l'anoxémie des hautes altitudes.

Dès lors, de nombreux auteurs se sont attachés à l'analyse des répercussions hématologiques des anoxies chroniques résultant de processus pathologiques tels les cardiopathies congénitales, cyanogènes, et surtout l'emphysème pulmonaire.

C'est ainsi que furent individualisées les polyglobulies respiratoires, grâce surtout aux travaux de Wilson, Borden et Ebert, de Baldwin, Cournand et Richards, de Shaw et Simpson, de Bedell et coll., de Hammarstein et coll. et surtout les récentes et complètes mises au point de l'école de P. Mollaret à Paris.

Aussi nous nous bornerons à exposer très brièvement les résultats que nous avons obtenus.

La numération globulaire a été effectuée par ponction du sang capillaire au vaccinostyle au bout du doigt. Des dilutions sont effectuées aux mélangeurs pour globules rouges et blancs. Pour les globules rouges est effectuée une dilution au 1/200 avec du soluté de Hayem, pour les globules blancs une dilution de 1/20 avec une solution de bleu de méthylène acétique.

A) Technique

La numération est ensuite effectuée à l'hématimètre (cellule de Thomas) le plus rapidement possible après le prélèvement.

Nous avons considéré comme normaux les chiffres suivants :

- chez l'homme 4.500.000 à 5.000.000 de globules rouges/mm³,
- chez la femme 4.000.000 à 4.500.000 de globules rouges/mm³.

B) Résultats

Nous avons relevé 35 cas de polyglobulie chez nos 142 insuffisants respiratoires chroniques, soit en 24,6 % des cas. En fait, si nous considérons l'ensemble de nos sujets présentant des altérations des gaz du sang (57), la polyglobulie était présente en 61,4 % des cas et se répartissait de la façon suivante :

- sur les 34 cas d'hypoxie isolée, la polyglobulie était présente 15 fois, soit en 44,1 %.

Nous avons retrouvé la polyglobulie beaucoup plus fréquemment chez nos malades présentant une hypoxie et une hypercapnie, puisqu'elle était présente en 20 observations sur 23, soit en 86,9 % des cas.

Ainsi, malgré sa fréquence au cours des insuffisances respiratoires chroniques graves, la polyglobulie reste inconstante. Parmi les facteurs invoqués pour expliquer ce phénomène, Wilson et coll. ont montré que dans un grand nombre de ces discordances, il y a une diminution du taux du fer dans l'organisme.

La communication récente de Bariéty, Courty et Milochevitch aux journées de l'Hôpital Sainte-Eugénie, en avril 1962, semble confirmer cette hypothèse puisque ces auteurs ont démontré la fréquence de l'hyposidérémie au cours des insuffisances respiratoires chroniques.

IV. — La viscosité sanguine

L'étude de la viscosité sanguine n'a été effectuée qu'en 44 cas sur 142. Les mesures ont été pratiquées au viscosimètre de Hess. Ce sont des mesures de viscosité relative par rapport à l'eau, la viscosité de cette dernière étant considérée comme égale à 1.

Nous avons retenu comme normales, les valeurs suivantes de la viscosité relative du sang complet :

4 à 4,5 chez la femme,
4,5 à 5 chez l'homme.

Nous avons constaté une hyperviscosité sanguine en 16 cas dont 14 présentent, en même temps, une polyglobulie de l'ordre de 6.000.000 à 6.500.000. L'hypercoagulabilité sanguine a été retrouvée associée en 17,6 % des cas à l'hyperviscosité. On notait, en outre, une polyglobulie. Ainsi nous est apparu que l'hyperviscosité sanguine est en relation étroite avec la polyglobulie.

CHAPITRE III

ETUDE SYNTHETIQUE

Il découle des chapitres précédents que la recherche au laboratoire de l'hypercoagulabilité sanguine dans le cadre de l'insuffisance ventilatoire chronique conduit à des résultats positifs en nombre de cas, puisque comme nous l'avons vu, presque 2/3 de nos malades ont été trouvés porteurs de semblables troubles.

Or, ainsi que nous l'avons signalé, si nos 142 observations présentent une certaine unité clinique, l'atteinte respiratoire est loin d'être identique chez tous, tant au point de vue de l'origine que du stade évolutif des troubles ventilatoires.

Il importe donc d'envisager les rapports entre les troubles de la coagulation décelés au laboratoire et les perturbations ventilatoires, gazométriques, sanguines et cardio-vasculaires.

Existe-t-il des corrélations précises ou un certain parallélisme entre le degré de l'atteinte respiratoire et les troubles de la crase sanguine.

Tel est le problème qu'il s'agit de résoudre, problème dont l'importance est capitale du fait de ses éventuelles incidences thérapeutiques.

Nous étudierons donc successivement les corrélations entre les troubles de la coagulation et les troubles ventilatoires, les perturbations éventuelles des gaz du sang, le retentissement sanguin et cardiovasculaire de l'atteinte respiratoire et nous envisagerons, pour terminer, s'il existe une certaine prédilection dans l'apparition de l'hypercoagulabilité sanguine en fonction de l'affection pulmonaire, cause de l'insuffisance ventilatoire.

I. — Troubles de ventilation et hypercoagulabilité sanguine

Ce premier point est fondamental à étudier, puisque c'est avant tout sur les données de la spirométrie que l'on apprécie l'importance d'une gêne respiratoire.

Les premières études physiopathologiques sur l'insuffisance respiratoire ont été, en effet, centrées sur cet aspect de la question et ont permis, comme nous l'avons vu, d'individualiser un certain nombre de syndromes de gravité croissante actuellement parfaitement codifiés.

Nous rappellerons qu'au point de vue ventilatoire, nos 142 observations se résument comme suit :

- syndromes d'amputation : 15 observations ;
- troubles de la dynamique ventilatoire avec ou sans rétention : 36 cas ;
- syndromes mixtes : 91 cas.

Les troubles de la coagulation sanguine se répartissent de la façon suivante :

- l'hypercoagulabilité sanguine était présente dans 4 observations sur 15 de nos insuffisants ventilatoires par amputation ; soit dans 26,6 % des cas seulement ;
- dans les 36 cas d'insuffisance ventilatoire par troubles isolés de la dynamique respiratoire, nous avons observé une hypercoagulabilité sanguine dans 13 observations, soit donc dans 36,1 % des cas ;
- par contre, sur 91 syndromes mixtes traduisant une insuffisance ventilatoire importante les signes d'hypercoagulabilité sanguine étaient présents dans 72 cas soit dans 79,1 %.

L'ensemble de ces résultats est représenté dans le tableau VII et appelle les commentaires suivants :

1° Le premier fait qui se dégage de ces chiffres est la très nette prédominance des perturbations de la coagulation chez les sujets présentant des altérations ventilatoires importantes de type mixte avec rétention alvéolaire traduisant un

TABLEAU VII

Troubles de la coagulabilité sanguine selon le type de l'insuffisance ventilatoire		
	sur 142 cas	
	53	89
	Coagulabilité sanguine normale	Hypercoagulabilité sanguine
15 syndromes d'amputation ventilatoire	11 soit 73,4 %	4 soit 26,6 %
36 syndromes d'atteinte dynamique ventilatoire	23 soit 63,9 %	13 soit 36,1 %
91 syndromes mixtes	19 soit 20,9 %	72 soit 79,1 %

état emphysémateux chronique, puisque 80,8 % de nos syndromes d'hypercoagulabilité sont retrouvés chez de tels malades.

Ces résultats sont très importants à considérer, car ils démontrent que dans la grande majorité des cas, il existe une certaine concordance entre la sévérité de l'atteinte respiratoire et les perturbations de la coagulation.

Voici, à titre d'exemple, une observation illustrant cette coexistence de troubles ventilatoires sévères et d'une hypercoagulabilité sanguine :

OBS. I. — Br... Ben Mohamed, 67 ans, mineur de fond.

Ce nord-africain, non éthylique et fumeur modéré, est hospitalisé en juin 1961 pour une silicose contractée à la suite d'une exposition au risque professionnel de dix années. Cette silicose, pensionnée depuis un an à 35 %, détermine une importante dyspnée d'effort. Celle-ci est encore isolée sans cyanose ni hippocratisme digital et sans aucun signe clinique ou électrocardiographique de surcharge droite.

Radiologiquement, il s'agit d'une silicose à forme micronodulaire pure et localisée dans les régions moyennes des poumons.

L'exploration fonctionnelle respiratoire objective une atteinte ventilatoire importante en montrant les altérations suivantes :

— Exploration fonctionnelle :

1° Radioscopie : variations d'opacité faibles. Distension de l'espace clair rétrocardiaque. Cinétique diaphragmatique moyenne.

2° Ventilation externe :

CV : 2250 - CV th. : 3580 - VEMS : 630 - VEMS th. : 1687

MBC dir. : 30,2 - MBC th. : 92 - E/I : 1,5.

CV/CV th. : 62 % - VEMS/VEMS th. : 38 %

MBC dir./MBC th. : 32 % - VEMS/CV : 28 %

signe du créneau indiscutable et trapping.

3° Ventilation interne :

CRF : 3375 - VER : 1110 - VR : 2265 - CT : 4515

VR/CT : 50 % - Homogénéisation : 4,5 minutes.

4° Epreuves humorales :

Sa O₂ au repos : 97 %.

Sa O₂ sous oxygène pur : 100 % en 17 secondes.

Sa O₂ après effort : absence de désaturation.

Pa CO₂ : 38 mm Hg.

Parallèlement à ces perturbations, le bilan de coagulation est franchement perturbé dans le sens de l'hypercoagulabilité et se traduit comme suit :

T.E.G. « r » = 7 « K » = 2 « a » = 69 « Em » = 222

Résistance à l'héparine : IC = 1,1

T.C. = 5 minutes

Fibrinogène = 4 g %

Plaquettes = 320.000

Prothrombine = 90 %.

Nous préciserons, pour terminer, l'absence de polyglobulie : GR = 4.730.000 ; Hémoglobine = 95 % ; V. G. = 1. Ainsi que l'absence de signes inflammatoires (VS = 10 %, Fibrinogène = 4 %, Electrophorèse normale, Protéines totales = 67 g % avec S/G = 1,3) et de signes infectieux (température normale, GB = 7.200 avec 62 % de polynucléaires neutrophiles).

2° Il nous faut, cependant, signaler que ce parallélisme entre l'importance des troubles ventilatoires et les troubles de la coagulation n'est pas absolument constant, puisque 19 fois sur 91 syndromes mixtes (soit 20,9 %), les tests de coagulation étaient absolument normaux au moment où nous avons examiné nos malades.

Cette discordance nous semble, en fait, beaucoup moins importante qu'elle n'apparaît, puisque sur 19 syndromes mixtes avec des tests isocoagulables, 6 d'entre eux ont présenté, au bout de 1 à 2 ans d'évolution, un syndrome d'hypercoagulabilité. Voici les observations de trois d'entre eux :

OBS. 2. — Bo... Pierre, 60 ans, coiffeur.

Cet homme sans aucun antécédent pathologique est hospitalisé en décembre 1960 pour une dyspnée importante dont la date d'apparition remonte à une quinzaine d'années auparavant et qui a augmenté très progressivement. Cette dyspnée importante et invalidante est pratiquement isolée, sans cyanose ni hippocratisme digital et sans aucun signe électrocardiographique d'atteinte des cavités droites. L'examen pulmonaire clinique et radiologique révèle un emphysème diffus important confirmé par les données spirographiques qui se résument comme suit :

Exploration fonctionnelle :

1° Radioscopie : variations d'opacité très faible, cinétique diaphragmatique pratiquement nulle. Distension importante de l'espace clair rétro et précardiaque.

2° Ventilation externe :

CV : 2200 - CV th. : 3300 - VEMS : 750 - VEMS th. : 1500
MBC dir. : 1500 - MBC th. : 8100 - E/I : 1,6
CV/CV th. : 66 % - VEMS th. : 50 %
MBC/MBC th. : 27 % - VEMS/CV : 34 %
signe de créneau net.

3° Ventilation interme :

CRF : 4500 - VER : 750 - VR : 3760 - CT : 5950.
VR/CT : 63 % - Homogénéisation : 4,30 minutes.

4° Epreuves humorales :

Sa O₂ au repos : 96,5 %

Sa O₂ sous oxygène pur : 100 % après 40 secondes

Sa O₂ après effort de 40 W, pas de désaturation.

Pa CO₂ : 39 mm Hg.

Devant cette insuffisance sévère de type mixte, le bilan de coagulation n'était pratiquement pas perturbé et se traduisait ainsi :

T.E.G. « r » : 13 - « K » : 4 - « a » : 57 - Em : 132

Résistance à l'héparine IC : 0,99.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Fibrinogène : 4 g 60 ‰.

Plaquettes : 280.000 mm³.

Prothrombine : 98 ‰.

Sous l'influence de la thérapeutique et en particulier de la rééducation diaphragmatique, le malade fut très amélioré du point de vue subjectif.

En septembre 1961, une aggravation de la dyspnée nous le ramène. Le bilan radiologique et fonctionnel se révèle superposable à celui de son premier séjour, par contre le TEG décèle un syndrome d'hypercoagulabilité nette avec les chiffres suivants :

T.E.G. « r » : 7 - « K » : 2 - « a » : 71 - Em : 245

OBS. 3. — Ma... Antoine, 43 ans.

Ce sujet a présenté, en 1942, une tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale ayant récidivé en 1950, pour finalement guérir sur le mode fibreux. C'est en 1951-1952 qu'est apparue une dyspnée d'effort dont l'accroissement fut assez rapide puisqu'elle empêcha toute reprise normale de travail. En août 1960 il présente une dyspnée étant par ailleurs particulièrement sensible aux brouillards, poussières et fumées ; la tolérance cardiaque est bonne et l'ECG est normal. Radiologiquement on note un emphysème sclérotrophique diffus avec travées fibreuses éparses.

L'exploration fonctionnelle :

1° Radioscopie : variations d'opacité très faible, espace clair, rétro-cardiaque, distendu, cinétique costodiaphragmatique très médiocre.

2° Ventilation externe :

CV : 1740 - CV th. : 3850 - VEMS : 540 - VEMS th. : 2650 -
MBC dir. : 18 - MBC th. : 107 - E/I 2,1.

CV/CV th. : 45 % - VEMS/VEMS th. : 20 % - MBC d/MBC
th. : 17 % - VEMS/CV : 31 %

Créneau et trapping majeurs.

3° Ventilation interne :

CRF : 4480 - VER : 750 - VR : 3750 - CT : 5470 - VR/CT : 68 % - Homogénéisation : 6 minutes.

4° Epreuve à l'Aleudrine :

très positive, montrant une bronchostriction nette avec CV augmentée, VEMS augmentée de 45 %.

5° Epreuve humorale :

Sa O₂ : 94 %

Sa O₂ sous oxygène pur : 100 % en 2 minutes

Sa O₂ sous apnée : 91 % après 20 secondes d'apnée

Pa CO₂ : 39 mm Hg.

Malgré cette insuffisance ventilatoire sévère le bilan de coagulation reste normal, comme le montrent les chiffres suivants :

TEG « r » : 14 - « K » : 4 - « a » : 55 - « Em » : 122.

Plaquettes : 260.000.

Fibrinogène : 2,90 g.

Résistance à l'héparine : IC : 1.

TC : 8 minutes.

Prothrombine : 100 %.

Un an après, nous revoyons ce malade nettement aggravé. Au point de vue clinique (dyspnée majeure, cyanose à l'effort). L'examen spirométrique standard ne révèle pas de modifications notables, par contre les épreuves humorales sont nettement perturbées comme en témoignent les chiffres suivants :

Sa O₂ au repos : 90,5 %.

Pa CO₂ : 44 mm Hg.

Parallèlement, des signes d'hypercoagulabilité sont décelés par le bilan suivant :

TEG « r » : 10 - « K » : 3 - « a » : 65 - Em : 222.

Test de résistance à l'héparine IC : 1.

Temps de coagulation : 7 minutes.

Fibrinogène : 4,50 g %.

Plaquettes : 360.000.

Prothrombine : 98 %.

OBS. 4. — Ga... José, 48 ans.

Cet homme, maçon de profession, gros fumeur mais éthylique moyen (1 L 1/2 par jour) présente depuis 1955 des épisodes bronchitiques hivernaux. Une dyspnée d'effort apparaît 2 ans après et s'aggrave progressivement jusqu'à interdire toute activité professionnelle et conduit finalement ce sujet à l'hospitalisation en janvier 1961.

On était alors en présence d'un patient en bon état général, apyrétique, accusant une dyspnée d'effort au « 2^e étage » et présentant une toux et une expectoration mucopurulente. Le bilan radiologique révèle un aspect emphysémateux diffus avec des diaphragmes festonnés par de nombreuses adhérences broncho-diaphragmatiques. Sa fonction respiratoire étant alors la suivante :

CV : 2250 - CV th. : 3510 - VEMS : 600 - VEMS th. : 1650 -
MBC dir. : 22270 - MBC th. : 9.300 - E/I : 1,3

CV/CV th. : 64 % - VEMS/VEMS th. : 35 % - MBC d/MBC
th : 24,4 % - VEMS/CV : 26 %
signe de créneau net.

CRF : 2940 - VER : 900 - VR : 2040 - CT : 4290 - VR/CT :
47 % - Homogénéisation : 5 minutes.

Sa O₂ au repos : 95,5 %.

Sa O₂ sous oxygène pur : 100 % en 1 minute 30.

Sa O₂ après effort de 40 W pendant 1 minute : 90 %.

Pa CO₂ : 49 mm Hg.

Cette insuffisance ventilatoire ne s'accompagnait encore d'aucun signe de retentissement cardiaque, ni d'hypercoagulabilité sanguine. En effet nous relevons :

T.E.G. « r » : 14 - « K » : 4 - « a » : 60 - « Em » : 150.

Résistance à l'héparine : 0,91.

Test de coagulation : 9 minutes.

Fibrinogène : 4,80.

Plaquettes : 280.000.

Prothrombine : 90 %.

Nous noterons cependant un nombre de globules rouges à 5.000.000 avec une hémoglobine à 92 % et une VG à 0,90 et une vitesse de sédimentation horaire ainsi qu'une électrophorèse, strictement normales.

En décembre 1961, soit 11 mois après, l'aggravation de la scène clinique avec dyspnée d'effort majeure, cyanose des lèvres et des extrémités, nous ramène le malade.

Cette aggravation est confirmée sur le plan spirométrique avec CV/CV th. : 54 %, Tiffeneau : 27,1 %, créneau majeur et air trapping et un rapport de Cournand à 57 % et par l'existence d'une hypoxie et hypercapnie au repos avec Sa O₂ à 93 %, Pa CO₂ : 47 mm Hg, et la constatation de grosses artères pulmonaires pulsatives sans cependant des signes électriques nets de cœur pulmonaire chronique. Parallèlement, nous constatons l'existence d'hypercoagulabilité indiscutable avec les valeurs suivantes :

T.E.G. « r » : 12 - « K » : 3 - « a » : 75 - « Em » : 300.

Test de résistance à l'héparine : 1,08.

Temps de coagulation : 7 minutes.

Fibrinogène : 5,70 %.

Plaquettes : 350.000.

Prothrombine : 95 %.

et une polyglobulie à 5.300.000 sans hyperviscosité sanguine puisqu'elle est égale à 3,6.

Ainsi, dans ces 6 cas qui présentaient un syndrome ventilatoire mixte sévère avec, initialement, un bilan de la crase sanguine isocoagulable, nous avons vu apparaître 1 à 2 ans après, un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine. Si dans 4 de ces observations l'apparition des troubles de la coagulation a coïncidé avec une aggravation de l'atteinte respiratoire, se manifestant essentiellement sur le plan gazométrique (point que nous discuterons ultérieurement), il n'en reste pas moins que dans deux cas, l'hypercoagulabilité sanguine est apparue alors qu'on ne décèle aucune aggravation clinique.

Ceci laisse supposer que *la notion de durée d'évolution constitue* un facteur important expliquant pour une grande part, et dans un certain nombre de cas, la discordance qui existe entre des troubles ventilatoires sévères et des bilans sanguins isocoagulables. Il n'en demeure pas moins, d'après nos constatations, que l'hypercoagulabilité sanguine se rencontre avec prédilection dans le cadre des insuffisances ventilatoires importantes et évoluant depuis plusieurs années.

Mais elle n'est pas l'apanage de ces seules formes et le problème des rapports entre troubles ventilatoires et troubles de la coagulation est plus complexe que ne le laisse supposer l'étude des seuls syndromes ventilatoires mixtes sévères.

3° En effet, le deuxième fait important qui se dégage de l'analyse de nos résultats, c'est que l'hypercoagulabilité sanguine peut apparaître alors que la ventilation est plus discrètement touchée, puisque 17 cas sur 89 ont des tests de coagulation franchement perturbés, alors que l'exploration fonctionnelle n'objective qu'une atteinte encore partielle de la fonction respiratoire (4 syndromes d'amputation et 13 syndromes dynamiques isolés). Certes, si nous considérons l'ensemble de nos syndromes ventilatoires dissociés (51 cas), ces 17 cas ne représentent qu'un faible pourcentage (33,3 %), comparé

à celui des syndromes ventilatoires mixtes (79,1 %) accusant des perturbations de la coagulation.

Il n'en demeure pas moins qu'il y a là un fait que l'on peut difficilement expliquer, tout laissant à penser que d'autres facteurs que les troubles ventilatoires doivent intervenir dans la genèse de l'hypercoagulabilité.

Voici, à titre d'exemple, deux observations de troubles ventilatoires modérés et comportant des signes d'hypercoagulabilité sanguine.

OBS. 5. — Le... Paul, 48 ans, manœuvre.

Ce sujet, éthylique certain (2 L 1/2 par jour) et gros fumeur, a été hospitalisé en décembre 1957 pour une tuberculose ulcéro-caséuse des lobes supérieurs droit et gauche. Les traitements antibiotiques régulièrement poursuivis à l'hôpital puis en milieu sanatorial arrivent en deux ans et demi à stabiliser les lésions. Mais l'apparition et l'accentuation progressive d'une dyspnée d'effort devait nous le ramener en février 1961. Radiologiquement on notait alors des séquelles scléro-emphysémateuses diffuses très importantes, mais sans aucun signe d'évolutivité tuberculeuse.

L'exploration fonctionnelle se résume comme suit :

1° Radioscopie : variations d'opacité légèrement diminuées, cinétique costodiaphragmatique subnormale.

2° Ventilation externe :

CV : 2770 - CV th. : 3430 - VEMS : 1650 - VEMS th. : 1660 -

MBC d : 48,6 - MBC th. : 95 - E/I normal.

CV/CV th : 63 % - VEMS/VEMS th : 99,4 % - MBC d/MBC th. : 51 % - VEMS/CV : 76 % ;

absence du signe de créneau.

Devant cette discrète insuffisance ventilatoire par amputation volumétrique, le bilan de la coagulation devait se révéler nettement hypercoagulable et se traduisait comme suit :

TEG « r » : 9 - « k » : 2 « a » : 72 « Em » : 257.

Test de résistance à l'héparine : 1.

Temps de coagulation : 5 minutes.

Fibrinogène : 6,80.

Plaquettes : 300.000.

Prothrombine : 78 %.

OBS. 6. — Be... Firmin, 58 ans, menuisier.

Cet homme n'accuse aucun antécédent clinique jusqu'en janvier 1957 où une hémoptysie permet la découverte d'une caverne

tuberculeuse du lobe du Fowler gauche et de quelques petits nodules sous claviculaires externes droits.

Ces lésions réagissent assez rapidement aux antibiotiques et la reprise du travail est autorisée en avril 1959. Mais l'apparition d'une dyspnée d'effort et surtout son aggravation rapide devait nous le ramener quelques mois après, en janvier 1960 : il s'agit alors d'une dyspnée importante accompagnée d'un syndrome bronchoréique à prédominance matinale. L'examen ne décèle aucun signe de retentissement cardiaque, l'E.C.G. est normal et les séquelles radiologiques de la tuberculose se limitent à deux foyers fibreux denses ; mais l'on est d'emblée frappé par l'hyperclarté des deux champs pulmonaires.

L'exploration fonctionnelle :

1° Radioscopie : variations d'opacité réduite avec persistance en expiration forcée de l'espace clair rétrocardiaque. Mouvements diaphragmatiques subnormaux (3 cm de chaque côté).

2° Ventilation externe :

CV : 2760 - CV th. : 3065 - VEMS 1170 - VEMS th. : 1930 -
MBC d 39 - MBC th. : 93 - E/I : 1,5.

CV/CV th : 90 % - VEMS/VEMS th. : 60 % - MBC d/MBC
th. : 36 % - VEMS/CV : 42 % ;
créneau et trapping majeurs.

3° Ventilation interne :

CRF : 2500 - VER : 640 - VR : 1700 - CT 4470 - VR/CT
38 % - Homogénéisation : 4 minutes.

4° Epreuve humorale :

Sa O₂ : 94,5 %.

Pa CO₂ : 40 mm Hg.

Parallèlement à ces troubles ventilatoires le bilan de coagulation objective une hypercoagulabilité nette avec :

T.E.G. « r » : 14 - « k » : 2,5 - « a » : 71 - « Em » : 244.

Test de résistance à l'héparine : 1,1.

Test de coagulation sanguine : 10 minutes.

Fibrinogène : 5,70 g.

Plaquettes : 320.000 par mm³.

Prothrombine : 100 %.

Nous signalerons l'absence de polyglobulie :

GR : 4.260.000 ; HB : 82 %.

Ainsi donc, la coexistence possible, dans un certain nombre de cas, d'une atteinte respiratoire modérée et d'une hypercoagulabilité sanguine, illustre bien la complexité du problème des rapports des troubles ventilatoires et des troubles de la coagulation, mais la fréquence éloquente avec laquelle ces derniers sont trouvés au cours des syndromes mixtes (80 %) permet de conclure à l'existence de corrélation certaine entre la gravité du syndrome respiratoire et l'apparition de l'hypercoagulabilité sanguine. Ceci nous amène tout naturellement à envisager les rapports qui peuvent exister entre les troubles de l'hématose et les troubles de la coagulation, les premiers traduisant quel que soit le syndrome ventilatoire auquel on a affaire, une insuffisance respiratoire grave.

II. — Troubles de l'hématose et hypercoagulabilité sanguine

Depuis les constatations initiales de P. Pawlow, en 1887, indiquant notamment que le sang veineux se coagulait plus rapidement que le sang artériel et qu'une circulation réduite à travers le cœur et le poumon faisait perdre au sang sa coagulabilité, de nombreux auteurs se sont efforcés d'établir le rôle que peuvent jouer les altérations des gaz du sang sur la coagulation sanguine. Mais ce problème, malgré les innombrables travaux qu'il a suscités, reste discuté ; les résultats obtenus étant, en effet, souvent discordants, voire même contradictoires.

Les quelques exemples suivants illustrent ces faits :

— H. Roger et L. Binet, en 1926, signalent que le sang asphyxique coagule plus rapidement que le sang normal.

— Pour Baumberger et Deetyens, il y aurait un optimum de tension partielle du CO_2 qui favoriserait au maximum la coagulation.

— Rivatti, en 1942, comparant les temps de coagulation obtenus en laissant coaguler le sang en présence d'air atmosphérique et en présence d'un mélange d' O_2 et de CO_2 dans des proportions telles à réaliser les conditions de l'air alvéolaire, constate que le sang mis en présence de l'air type alvéo-

laire coagulait en un temps beaucoup plus long que le sang mis en contact de l'air atmosphérique.

— S.-A.-N. Père, d'un travail effectué sur le sang veineux, conclut qu'il n'est pas possible de tirer des conclusions nettes quant à l'influence des gaz du sang (CO_2 et O_2) sur la coagulation.

— Binet, Quivy et Strumza, expérimentant sur des chiens chloralosés soumis à une sous-oxygénation déterminée et constante de type hypocapnique constatent que l'anoxie anoxique hypocapnique entraîne une accélération modérée, mais significative, de la coagulation plasmatique.

— Ebbli et Derenzo estiment, par contre, que les états d'hypercapnies déterminent une hypocoagulabilité sanguine. C'est dire que la question est loin d'être résolue.

En nos observations, l'étude comparative des troubles de la coagulation en fonction des gaz du sang, n'a été effectuée que chez 105 malades.

Nous rappellerons qu'au point de vue de l'hématose, ces 105 observations se répartissent ainsi :

- en 48 cas, il existait aucune perturbation des gaz du sang ni au repos, ni à l'effort (soit 45,71 % des cas) ;
- chez 34 de nos malades, il existait une hypoxie isolée au repos ou apparaissant seulement à l'effort, soit 32,4 % des cas ;
- enfin en 23 cas (soit 21,9 %) s'associaient une hypoxie et une hypercapnie.

En 66 de ces 105 observations, des signes d'hypercoagulabilité sanguine ont été observés et répartis de la façon suivante :

- Dans le groupe des malades ne présentant aucun trouble de l'hématose, l'hypercoagulabilité sanguine était présente 23 fois sur 48, soit en 47,9 % des cas.
- Par contre, dans le groupe des malades présentant des altérations des gaz du sang (57 cas), les troubles de la coagulation étaient présents dans 43 cas (soit 75 %).

Etudiée d'une façon plus précise par rapport aux altérations des gaz du sang, nous constatons que :

- Sur les 34 malades présentant une hypoxie isolée, 24 d'entre eux (soit 70,5 %) présentaient des troubles de la coagulation.
- Ces troubles étaient retrouvés dans un pourcentage nettement plus fort, dans le groupe des malades présentant une hypoxie et une hypercapnie associées, puisqu'ils existaient 19 fois sur 23, soit 82,6 % des cas.

Le tableau VIII résume ces données qui nous ont paru très évocatrices et qui permettent deux conclusions :

- d'une façon générale il n'y a pas de parallélisme strict entre les troubles de la coagulation et les altérations des gaz du sang, les premiers existent volontiers en l'absence de ces derniers ;
- mais à l'inverse, lorsque l'insuffisance respiratoire comporte des troubles nets de l'hématose, il y a le plus souvent en même temps apparition des troubles de type d'hypercoagulabilité sanguine, puisque ces derniers existent chez 82,6 % des malades présentant un syndrome d'hypoventilation alvéolaire avec hypoxie et hypercapnie.

En somme, nous retrouvons donc, ici, encore une évolution grossièrement parallèle entre la gravité des altérations respiratoires et l'apparition des perturbations de la crase sanguine dans le sens de l'hypercoagulabilité sanguine.

Or, précisément au cours des insuffisances respiratoires chroniques graves et évoluant depuis de longues dates, que se manifeste la polyglobulie, l'apparition de cette dernière nécessitant, en effet, une hypoxémie importante et prolongée.

C'est ce qui nous amène à envisager à la lumière des résultats que nous avons obtenus, les rapports qui peuvent exister entre ces deux manifestations sanguines de l'insuffisance respiratoire chronique.

TABLEAU VIII

Taux des gaz du sang et troubles de la coagulabilité sanguine		
	sur 105 cas	
	Coagulabilité sanguine	Hypercoagulabilité sanguine
Taux normal des gaz du sang		
48	25	23
soit 45,7 %	soit 52,1 %	soit 47,9 %
Hypoxie isolée		
34	10	24
soit 32,4 %	soit 29,5 %	soit 70,5 %
Hypoxie + hypercapnie		
23	4	19
soit 21,9 %	soit 17,4 %	soit 82,6 %

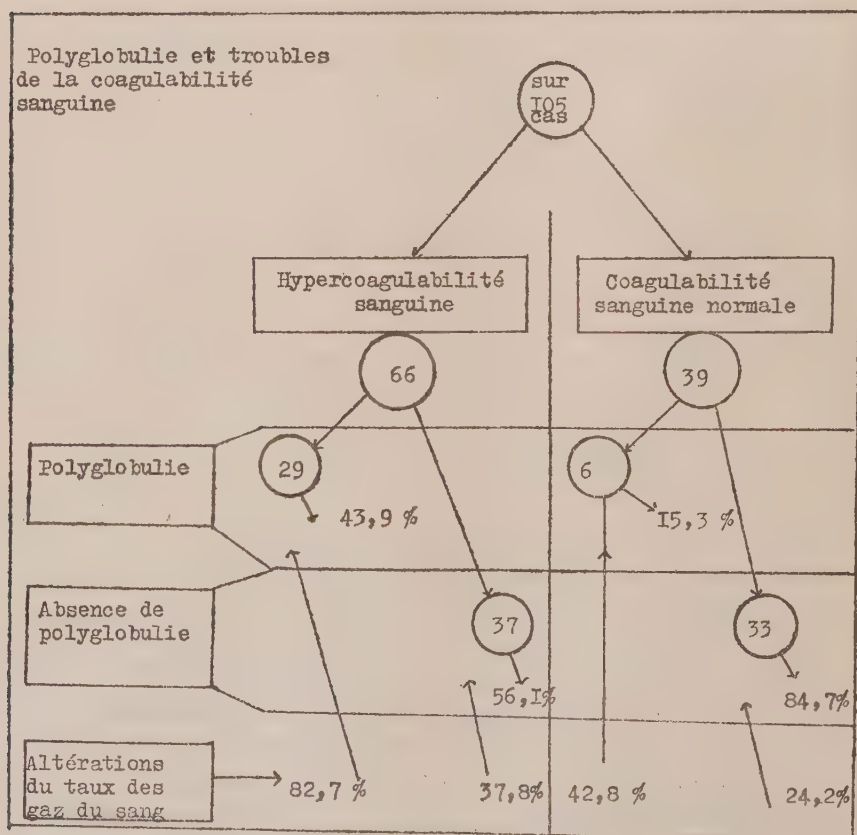
III. — Polyglobulie et troubles de la coagulation

Nous rappelons que sur 142 observations, nous avons relevé 35 cas de polyglobulie. Or, parmi ces derniers, 29 cas (soit environ 82,7 %) présentaient en même temps un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine.

Etudiée de façon plus précise chez les 105 sujets testés du point de vue de l'hématose, nous constatons l'absence de la polyglobulie, ce qui est banal chez les sujets n'accusant pas d'altérations des gaz du sang, alors que les troubles de la coagulation étaient présents en 47,9 % des cas dans ce groupe de malades. Par contre, chez les sujets présentant des troubles

de l'hématose, l'hypercoagulabilité sanguine a été retrouvée, comme nous l'avons signalé en 75 % des cas, et la polyglobulie en 61,4 %. Or, en considérant plus particulièrement ce groupe d'insuffisants respiratoires, nous constatons que sur 43 sujets présentant des altérations gazométriques et un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine, 29 d'entre eux présentaient également une polyglobulie sanguine. C'est dire que dans 67,4 % des cas environ s'associant aux altérations des gaz du sang, un syndrome d'hypercoagulabilité et une polyglobulie réactionnelle. Cette dernière est cependant retrouvée chez 42,8 % des sujets accusant des troubles de l'hématose, mais sans troubles de la coagulation sanguine.

Le tableau IX résume ces données qui permettent les conclusions suivantes :



— Bien que survenant plus particulièrement au cours des insuffisances ventilatoires graves et prenant, de ce fait, une signification péjorative, il n'y a pas de corrélations étroites entre la polyglobulie et les troubles de la coagulation, puisque près des 2/3 de nos syndromes d'hypercoagulabilité sanguine n'étaient pas associés à la polyglobulie et que cette dernière avec le syndrome d'hyperviscosité qu'elle peut entraîner à elle seule, peut exister d'une façon isolée.

— Par contre, dans les insuffisances respiratoires graves comportant des troubles nets des gaz du sang, il y a le plus souvent association des deux perturbations, polyglobulie et hypercoagulabilité sanguine.

Voici, à titre d'exemple, trois observations illustrant ces faits :

OBS. 7. — Ch... Francisque, 58 ans.

Cet homme sans aucun antécédent pathologique a pratiqué le métier de souffleur de verre depuis l'âge de 12 ans jusqu'à la cinquantaine. L'apparition alors d'une dyspnée progressivement croissante, le conduit à changer d'emploi. En mars 1961, la gêne respiratoire étant très importante, ce sujet fut hospitalisé pour bilan.

A son entrée : il présente une dyspnée majeure avec cyanose du visage et des extrémités, hippocratisme digital discret, un gonflement des joues avec hypertrophie parotidiennes. Il n'existe aucune manifestation bronchique et aucun signe électrique de surcharge ou dilatation du cœur droit. Par contre, le bilan fonctionnel objective une insuffisance respiratoire extrêmement sévère. En effet :

L'exploration fonctionnelle :

1° Radioscopie : variations d'opacité faibles. Cinétique costo-diaphragmatique très mauvaise. Les espaces clairs rétro et précardiaques sont très nettement distendus.

2° Ventilation externe :

CV : 1740 - CV th. : 3400 - VEMS : 500 - VEMS th. : 1220 -
MBD d 19,40 - MBC th. : 94,60 - E/I 1,5.

CV/CV th. : 51 % - VEMS/VEMS th. : 41,8 % - MBC d/MBC
th : 20 % - VEMS/CV : 29,6 % ;

signe du créneau net et air trapping.

3° Ventilation interne.

CRF : 2590 - VER : 480 - VR : 2110 - CT : 3850 - VR/CT : 54 % - Homogénéisation : 4 minutes 30.

3° Epreuves humorales :

Sa O₂ au repos : 91 %.

Sa O₂ sous oxygène pur : 100 % en 1 minute.

Pa CO₂ : 44 mm Hg.

Parallèlement à cette hypoxémie importante nous constatons une polyglobulie à 6.100.000 de GR avec une hématoците à 60 % et une hémoglobine à 15 g, une hyperviscosité sanguine à 5,5 et un bilan sanguin isocoagulable se traduisant comme suit :

T.E.G. « r » : 14 - « k » : 4 - « a » : 55 - « Em » : 122

Test de résistance à l'héparine : 0,95.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Fibrinogène : 4 g %₀.

Plaquettes : 300.000/mm³.

Prothrombine : 80 %.

Nous avons tenu à reproduire cette observation non seulement pour objectiver l'indépendance des deux troubles sanguins, mais pour illustrer également la discordance que nous avons signalé plus haut, à savoir la coexistence possible dans un petit nombre de cas d'insuffisance ventilatoire grave avec troubles de l'hématose sans hypercoagulabilité sanguine, témoignant ainsi de la complexité du trouble que nous étudions.

A l'inverse du cas précédent, l'observation suivante déjà publiée par J. Brun, J. Gardère et R. Collas objective l'existence d'un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine sans polyglobulie.

OBS. 8. — Ou... Tahar, cordonnier.

Ce nord africain de 52 ans, sans aucun antécédent pathologique, fumeur invétéré et gros consommateur d'apéritifs, présente depuis 2 ans une dyspnée d'effort qui s'est progressivement accentuée. Il a été par ailleurs traité par les antibiotiques antituberculeux en Algérie, pendant 18 mois pour une image réticulo-nodulaire dense aux deux bases. Ce traitement n'ayant entraîné aucune amélioration, le sujet vient en métropole et se fait hospitaliser dans un milieu sanatorial. Devant l'absence de preuve de tuberculose pulmonaire et d'une aggravation de la dyspnée, le malade est

adressé en décembre 1960, à la clinique de Sainte-Eugénie pour bilan complet.

A l'entrée, le malade accuse une dyspnée importante se manifestant à la moindre marche à plat, une toux avec expectoration très abondante d'aspect exclusivement mousseux, une cyanose des extrémités. Les différentes investigations et surtout les interrogatoires très fouillés devaient aboutir au diagnostic de smyridose. Du point de vue fonctionnel, il se présente de la façon suivante :

CV : 1700 - CVM/CV th : 46 % - VEMS : 540 - VEMS/CV : 31 % - créneau + - E/I : 1,8 - VR 3.000 - VR/CT : 64 %.

Sa O₂ : 93 % au repos et passe à 100 % après 1 minute d'inhalation d'oxygène pur.

Cette insuffisance ventilatoire sévère avec hypoxie de repos ne s'accompagne d'aucun signe de surcharge, ni de dilatation du cœur droit, malgré l'aspect vasculaire pulmonaire évocateur d'hypertension artérielle pulmonaire. Il ne présente pas de polyglobulie malgré l'hypoxie : G.R. 4.900.000 avec cependant une hématocrite à 50. Le bilan de coagulation se traduit ainsi :

T.E.G. « r » : 18 - « k » : 4,5 - « a » : 71 - « Em » : 244.

Test de résistance à l'héparine : 1,15.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Fibrinogène : 6,20 g ‰.

Plaquettes : 320.000.

Prothrombine : 115 %.

Ce malade est amélioré par un traitement avec A.C.T.H. en perfusion tous les 2 jours d'abord, puis Heptamyl Triamcinolone et anti-coagulants et finalement atropine et thiomucase.

Enfin l'observation suivante montre l'association d'une hypercoagulabilité sanguine et d'une polyglobulie.

OBS. 9. — Mi... Philippe, 61 ans.

Il s'agit d'un broncho-emphysème avec dyspnée d'effort chronique apparue depuis une dizaine d'années et subissant des recrudescences à la faveur des poussées bronchitiques hivernales répétées.

L'hospitalisation en 1960 nous met en présence d'un sujet essoufflé au moindre effort mais qui ne présente encore ni cyanose, ni atteinte cardiaque droite.

Les examens paracliniques se traduisent comme suit :

L'exploration fonctionnelle :

1° Radioscopie : variations d'opacité très faibles en respiration forcée. Cinétique costo-diaphragmatique faible. L'espace clair rétro-cardiaque distendu.

2° Ventilation externe :

CV : 2000 - CV th : 3350 - VEMS : 1140 - VEMS th 1400 -
MBC d : 381 - MBC th 105 - E/I 1,7.

CV/CV th : 59 % - VEMS/VEMS th : 81 % - MBC d/MBC
th : 36 % - VEMS/CV : 57 % ;
trapping net et créneau majeur.

3° Ventilation interne.

CRF : 3119 - VER : 390 - VR : 2729 - CT 4729 - VR/CT :
57 % - Homogénéisation : 4 minutes.

4° Epreuve humorale :

Sa O₂ au repos : 91 %.

Pa CO₂ : 46 mm Hg.

Parallèlement existe une polyglobulie à 5.300.000 GR avec une
hématocrite à 50 % et une hypercoagulabilité sanguine très nette
se traduisant ainsi :

T.E.G. « r » : 10 - « k » : 2 - « a » : 71 - « Em » : 244.

Test de résistance à l'héparine : 1,1.

Temps de coagulation : 5 minutes 30.

Fibrinogène : 7 g ‰.

Plaquettes : 320.000/mm³.

Prothrombine : 82 %.

IV. — Cœur pulmonaire chronique et troubles de la coagulation

Ce point particulièrement intéressant, ne nous retiendra
cependant pas longuement. En effet, les cardiologues ont
attiré l'attention depuis longtemps (Lenègre, Mathivat) sur la
fréquence des thromboses souvent latentes au cours de l'in-
suffisance ventriculaire droite et sur l'importance de l'étude
répétée de la crase sanguine chez de tels malades à la recher-
che d'un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine.

Ils ont également étendu cette investigation aux formes
habituelles du cœur pulmonaire chronique (Lenègre et coll.,
Célice et coll.).

Sur 142 observations, nous avons relevé 16 cas, soit 11,2 %
présentant des signes cliniques et électriques manifestes de
cœur pulmonaire chronique. Sur ces 16 cas, 12 d'entre eux
présentaient un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine, soit
75 % des cas. Lenègre in thèse de Barrillon (1959), sur une

étude portant sur 175 malades et utilisant le test de résistance à l'héparine, constate des signes d'hypercoagulabilité sanguine en 40 % des cas de cœur pulmonaire au stade initial et en 60,9 % des cas au stade d'insuffisance ventriculaire droite.

Quant à la polyglobulie, nous l'avons retrouvée chez 8 de nos cœurs pulmonaires chroniques, soit dans 68,8 %. Aussi contrairement aux affirmations de Baldwin et Hecht, la polyglobulie n'est pas absolument constante au stade de cœur pulmonaire chronique. J. Turiaf et Georges, dans leur étude sur le cœur pulmonaire d'origine asthmatique, signalent également l'inconstance de la polyglobulie à ce stade évolutif de la maladie respiratoire.

OBS. 10. — Gu... jean, mineur.

Cet homme de 64 ans a travaillé 9 ans dans les mines de soufre et 23 ans dans les mines de charbon. Sa silicose est reconnue en 1946 et pensionnée à 50 % puis à 85 % en 1960.

En mars 1961, il entre dans le service pour bilan en vue d'une revalorisation de sa pension.

Il présente alors une dyspnée de repos, une cyanose du visage et des extrémités, avec hippocratisme digital, un signe de Harzer avec turgescence veineuse et reflux hépatojugulaire. La radiologie révèle une silicose importante avec des masses pseudo-tumorales occupant les deux lobes supérieurs et un gros emphysème des bases.

L'exploration fonctionnelle :

1° Radioscopie : très mauvaise cinétique costodiaphragmatique. Artères pulmonaires distendues et un ventricule droit dilaté et au contact de la paroi.

2° Ventilation externe :

CV : 2220 - CV th : 3400 - VEMS : 660 - VEMS th 1500 -
MBC d : 13,500 - MBC th : 90 - E/I : 1,6.

CV/CV th : 65 % - VEMS/VEMS th : 44 % - MBC d/MBC
th : 15 % - VEMS/CV : 29 %.

3° Ventilation interne :

CRF : 4720 - VER : 780 - VR : 3940 - CT : 6160 - VR/CT :
76 % - Homogénéisation : 7 minutes.

L'E.C.G. confirme le cœur pulmonaire chronique.

Ondes P pulmonaires ; A QRS : 100° - ondes R en V1 V2 V3 - T négative de V1 à V4. Bloc de branche incomplet en V1.

Parallèlement le bilan de coagulation se traduit ainsi :

T.E.G.. « r » : 7 - « k » : 2 - « a » : 70 - « Em » : 233.

Test de résistance à l'héparine : 1,08.

Temps de coagulation : 4,30 minutes.

Plaquettes : 250.000 mm³.

fibrinogène : 5,50 g/100.

Prothrombine : 100 %.

G.R. : 5.200.000/mm³ ; Hématocrite : 50.

OBS. 11. — Kh... Bachir, 46 ans, manœuvre.

Ce nord africain, fumeur modéré, ne présente aucune manifestation pulmonaire jusqu'en janvier 1961 où un épisode bronchitique aigu traité pendant 1 mois par les antibiotiques mais qui laisse persister une toux et une expectoration mucopurulente et surtout une dyspnée s'aggravant très rapidement surtout après deux rechutes survenant respectivement en octobre 1961 et février 1962. La baisse considérable de l'état général avec amaigrissement important et la gêne respiratoire lui interdisant toute activité professionnelle, conduisent ce malade à l'hospitalisation le 29 mars 1962.

On est alors en présence d'un sujet en très mauvais état général présentant une dyspnée à la moindre marche en plat, avec cyanose des lèvres, toux et expectoration mucopurulente et un signe de Harzer manifeste. Radiologiquement, image d'emphysème diffus avec des images des grosses artères pulmonaires pulsatiles et une cinétique diaphragmatique nulle. Du point de vue fonctionnel il présente comme suit :

Ventilation externe :

CV : 1560 - CV th : 3850 - VEMS : 630 - VEMS th : 1092 -
MBC d : 21 - MBC th : 100 - E/I : 1,4.

CV/CV th : 40 % - VEMS/VEMS th : 57 % - MBC d/MBC
th : 20 % - VEMS/CV : 40 % ;

signe de créneau majeur avec trapping et dyshynésie sur le
tracé de VEMS.

Ventilation interne :

CRF : 3370 - VER : 510 - VR : 2860 - CT : 4420 - VR/CT :
64 % - Homogénéisation : 4 minutes 30.

Epreuve humorale :

Sa O₂ : 89 %.

Pa CO₂ : 51 mm Hg.
et un capnogramme très altéré.

L'ECG confirme la présence d'un cœur pulmonaire chronique avec P pulmonaire majeure, déviation axiale droite, onde S de V1 à V6, bloc de branche droit mineur incomplet.

Parallèlement le bilan de la coagulation objective une hypercoagulabilité se traduisant ainsi :

T.E.G. « r » : 7 - « k » : 3 - « a » : 70 - « Em » : 233.

Test de résistance à l'héparine : 1,2.

Temps de coagulation : 5 minutes 30.

Fibrinogène : 5,9.

Plaquettes : 209.000.

Prothrombine : 102 %.

G.R. : 5.500.000 ; Hémoglobine : 16 g ; Hématocrite : 55 ;

Viscosité : 6,4.

Après un mois de traitement classique qui n'a entraîné que peu de modifications, on institue, le 7 mai 1962, un traitement anticoagulant qui fut suivi d'une amélioration nette de la dyspnée. Mais cette amélioration est demeurée uniquement subjective et n'a été que transitoire, puisque trois mois après et sous traitement anticoagulant, la gêne respiratoire est redevenue aussi importante.

Ainsi nos résultats dans les cas de cœur pulmonaire chronique, quoique modestes puisqu'ils ne portent que sur 16 cas, n'en témoignent pas moins de la fréquence des troubles de la coagulation à ce stade de la maladie respiratoire. Ils sont retrouvés, en effet, en 75 % des cas. Mais, là aussi, les troubles de la crase sanguine ne sont pas constants puisqu'ils font défaut en 25 % des cas.

Il reste enfin un dernier point à envisager : l'origine de l'insuffisance respiratoire a-t-elle des répercussions sur l'apparition de la crase sanguine ?

V. — Origine de l'insuffisance respiratoire et hypercoagulabilité

Nous avons fait figurer sur le tableau X les résultats des troubles de la coagulation selon l'étiologie. Ce dernier point est en fait d'un intérêt réduit, puisque toutes les affections pulmonaires susceptibles d'engendrer une insuffisance respira-

TABLEAU X

<i>Troubles de la coagulabilité sanguine selon l'étiologie de l'insuffisance respiratoire chronique</i>		
	sur 142 cas 53 89	
	Coagulabilité sanguine normale	Hypercoagulabilité sanguine
78 emphysèmes et bronchopathies chroniques	22 soit 28,2 %	56 soit 71,8 %
41 Tuberculoses anciennes	17 soit 41,4 %	24 soit 58,6 %
21 Pneumoconioses	12 soit 57,1 %	9 soit 42,9 %
2 Pneumectomies	2 soit 100 %	0

toire, peuvent se retrouver ici. Par ailleurs, comme le témoignent les chiffres que nous avons obtenus, il n'existe aucune prédilection des troubles de la coagulation pour un groupe étiologique particulier.



En résumé, nous pouvons schématiser nos résultats de la façon suivante :

- 1° — 62,6 % des insuffisants respiratoires chroniques que nous avons inventoriés, présentent des signes d'hypercoagulabilité sanguine.
- 2° — Ces troubles de la coagulation, s'observent surtout chez des sujets présentant des troubles ventilatoires importants, puisque près de 80 % d'entre eux accusent un syndrome ventilatoire mixte.
- 3° — Les troubles de la coagulation ne sont pas déterminés par les altérations des gaz du sang, puisque 47,9 % de nos observations ayant un syndrome d'hypercoagulabilité n'ont ni hypoxie, ni hypercapnie. Cependant, l'association des troubles nets de l'hématose et d'une hypercoagulabilité sanguine est très fréquente.
- 4° — La polyglobulie et l'hypercoagulabilité sanguine sont très fréquemment associées au cours des insuffisances respiratoires chroniques avec troubles des gaz du sang.
- 5° — Enfin, l'hypercoagulabilité sanguine est fréquente au stade de cœur pulmonaire chronique, puisqu'elle est retrouvée en 75 % des cas.

CHAPITRE IV

ETUDE DES FACTEURS DE L'HYPERCOAGULABILITE SANGUINE CHEZ NOS INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

Il découle donc des chapitres précédents que l'hypercoagulabilité sanguine s'inscrit comme une perturbation secondaire aux altérations de la fonction ventilatoire au même titre que la polyglobulie hypoxémique de l'insuffisance respiratoire chronique. Ce fait capital étant établi, il importe d'envisager maintenant les causes de ce syndrome d'hypercoagulabilité sanguine.

Nous savons que le sang reste fluide et circule dans l'organisme grâce à un équilibre réalisé entre deux systèmes antagonistes : un système anticoagulant et un système coagulant.

Toute rupture de l'équilibre en faveur de l'un ou de l'autre système détermine les troubles de la coagulation.

Cette définition est, en réalité, très théorique car la coagulabilité est très variable à l'état physiologique et il est très difficile de définir exactement les limites du normal et du pathologique.

Il n'en reste pas moins que l'hypercoagulabilité peut être considérée théoriquement comme la conséquence de la rupture d'équilibre des deux systèmes antagonistes en faveur du système coagulant, et dont les responsables seraient l'excès des substances coagulantes ou à l'inverse la diminution des substances anticoagulantes.

Il est évident que si les bilans de la coagulation pratiqués systématiquement chez nos malades, nous ont permis d'affirmer l'existence d'une hypercoagulabilité sanguine dans 62,6 % des cas, ils ne peuvent cependant prétendre apporter des indications précises et formelles sur le ou les facteurs de la coagulation responsables de ce déséquilibre biologique. Tout

au plus pourrions-nous, en fonction des données classiques concernant l'hypercoagulabilité sanguine et des résultats des tests analytiques de la coagulation que nous avons obtenus, formuler quelques hypothèses sur la cause déterminante de ce trouble de la coagulation.

A) L'hyperfibrinémie

Nous avons vu que parmi les tests spécifiques que nous avons pratiqués, le taux du fibrinogène était le plus fréquemment perturbé dans le sens de l'hypercoagulabilité. En effet, une fibrinémie supérieure à 5 ‰ était présente en 71 cas sur 89, soit 68,5 % environ de nos syndromes d'hypercoagulabilité. Peut-on la considérer alors comme la cause initiale du trouble de la coagulation ?

Le rôle du fibrinogène dans l'hémostase a été nettement mis en évidence par R. Croizat et J. Favre-Gilly, qui, par l'étude de la densité optique du caillot par méthode électrophotométrique, ont pu établir une courbe d'opacification du caillot qu'ils considèrent comme un véritable graphique de la coagulation.

Quant à la valeur symptomatique attribuée à l'hyperfibrinémie, dans le cadre de l'hypercoagulabilité, elle est variable selon les auteurs.

Croizat et Favre-Gilly ont insisté sur l'hyperfibrinémie constante au cours des thromboses. Et dans le cadre de la maladie post-opératoire, ces auteurs considèrent, en effet, que si une hyperfibrinémie est un phénomène normal chez un opéré au cours des sept premiers jours, sa persistance au-delà de cette date constitue une menace de thrombose.

Beaumont signale la constance de l'hyperfibrinémie dans les thromboses artérielles, mais son évolution n'étant pas parallèle à celle de la coagulabilité étudiée par le test de tolérance à l'héparine, il ne lui accorde aucune signification diagnostique.

Pour Cummine et Lyon, c'est l'existence d'une fibrine B, corps intermédiaire entre le fibrinogène et la fibrine qui serait le test de présomption de thrombose, alors que pour Beau-

mont ce facteur, évoluant comme le fibrinogène, ne lui paraît pas plus significatif.

Il nous est impossible de prendre parti dans ce débat, mais d'après nos observations, deux notions méritent cependant d'être signalées :

- d'une part la présence fréquente (79,8 %) de l'hyperfibrinémie dans nos syndromes d'hypercoagulabilité ;
- d'autre part, le fait qu'en 23 cas sur 89 l'hyperfibrinémie était seule présente avec un tracé thromboélastographique hypercoagulable.

Ces deux constatations laissent donc à supposer le rôle important de l'hyperfibrinémie dans la genèse du trouble de la coagulabilité, tout élément infectieux intercurrent manifeste ayant été éliminé.

Mais l'hyperfibrinémie ne peut être invoquée en tous nos cas, puisqu'elle est absente en 21,2 % chez nos sujets hypercoagulables.

Il est possible, par ailleurs, que dans nos 48 syndromes d'hypercoagulabilité où l'hyperfibrinémie est associée à une hyperplaquettose, le trouble de la coagulation soit dû à la conjonction de ces deux facteurs.

Quoi qu'il en soit, l'hyperfibrinémie pose à son tour le problème de son origine et de ses corrélations avec l'atteinte respiratoire. Bien que nous ayons pris chez nos malades la précaution de n'effectuer nos examens biologiques qu'en dehors de toute poussée infectieuse intercurrente, il est bien évident que maintes fois il existe un état inflammatoire broncho-pulmonaire chronique, ou de petits foyers infectieux localisés plus ou moins latent entraînant une légère leucocytose et une légère augmentation des γ globulines à l'électrophorèse. Il est dès lors possible que l'augmentation du taux de fibrinogène sanguin dépende, dans une certaine mesure, du facteur inflammatoire.

Nous nous sommes, cependant, efforcés d'éliminer au maximum ce facteur inflammatoire et l'hyperfibrinémie nous apparaît, en définitif, en relation étroite avec le trouble de la coagulation.

B) L'hyperplaquettose

La bibliographie concernant le rôle des plaquettes dans l'hémostase est, comme chacun sait, monumentale. Qu'il nous suffise de rappeler que l'action des plaquettes sur la coagulation, d'abord très discutée, est actuellement généralement admise et ceci à tous les stades de l'hémostase ; depuis la constitution du clou hémostatique de Hayem jusqu'à la rétraction du caillot, en passant par la coagulation proprement dite où les plaquettes interviennent par leurs thromboplastines.

La majorité des auteurs admettent également qu'une hyperplaquettose numérique, même modérée, ou une hyperactivité fonctionnelle des plaquettes peuvent déterminer une augmentation du taux de la thromboplastinémie circulante et par conséquent un syndrome d'hypercoagulabilité.

Or, en 63 % de nos syndromes d'hypercoagulabilité sanguine, nous avons observé un taux de plaquettes supérieur à 300.000 éléments par mètre cube. Cette hyperplaquettose, bien que modérée puisqu'elle ne dépasse en aucun cas le taux de 400.000 m^3 , peut donc être évoquée comme étant à l'origine d'une hyperthromboplastinémie et par conséquent du syndrome d'hypercoagulabilité.

Le facteur plaquettaire apparaît sûrement déterminant en 8 cas (9 %) de nos syndromes d'hypercoagulabilité. En effet, dans ces cas, l'hyperplaquettose est seule présente avec un thromboélastogramme hypercoagulable. Dans nos autres cas d'hyperplaquettose avec syndrome d'hypercoagulabilité (48 cas, soit 54 %), le rôle des plaquettes ne peut être précisé avec certitude car il y a une hyperfibrinémie associée. Dans ces conditions, et en l'absence de tests explorant plus spécifiquement ces deux facteurs, il nous est impossible, dans ces cas d'hyperplaquettose et d'hyperfibrinémie associées, de faire la part respective de chacun de ces facteurs dans le genèse du syndrome d'hypercoagulabilité.

On peut se demander d'ailleurs s'il est réellement possible de réaliser une telle discrimination de l'influence des plaquettes et du fibrinogène, alors que les expériences les plus récentes montrent l'existence d'une atmosphère de fibrinogène autour des plaquettes.

Quoi qu'il en soit de l'importance du rôle du facteur plaquettaire, nous pouvons dire qu'il n'est sûrement pas en cause dans tous nos cas, puisque l'hyperplaquettose fait défaut dans près du tiers de nos syndromes d'hypercoagulabilité.

En définitif, il découle des discussions précédentes que dans la genèse de nos syndromes d'hypercoagulabilité, nous pouvons incriminer dans la grande majorité des cas soit l'hyperfibrinémie, soit l'hyperplaquettose ou les deux associées.

Mais ces deux facteurs biologiques ne semblent pas résoudre tout le problème et d'autres facteurs peuvent être évoqués.

C) Autres facteurs

— En ce qui concerne l'hyperprothrombinémie, ses perturbations sont trop inconstantes pour être prises en considération.

— Célice et coll. évoquent la possibilité d'un déficit de sécrétion héparinique au niveau du poumon, par suite d'une diminution des mastocytes. Cette diminution serait provoquée par les lésions de sclérose pulmonaire.

— Il est probable par ailleurs, que l'apparition des troubles de la coagulation résultant en fait d'une intrication de facteurs parmi lesquels interviennent, à côté des perturbations biologiques, les lésions anatomiques. En effet, ainsi que nous le verrons, le système artériolaire pulmonaire est souvent profondément remanié au cours de l'insuffisance respiratoire chronique, et plus particulièrement lorsqu'il existe de l'emphysème. Les lésions d'artériolites oblitérantes peuvent, dès lors, constituer un obstacle à la circulation du sang, et pour peu qu'intervienne la polyglobulie, l'hyperviscosité, ou tout autre facteur, la stase sanguine apparaît avec ses conséquences sur la coagulation.

Ainsi donc, ces problèmes étiopathogéniques sont d'une grande complexité et ne peuvent être, à l'heure actuelle, pleinement résolus.

La complexité de ces phénomènes est également illustrée par le fait, qu'au cours des insuffisances respiratoires aiguës survenant sur un terrain d'insuffisance respiratoire chronique

et ayant nécessité la respiration assistée (dont P. Mollaret et J. Turiaf ont montré tout l'intérêt), on peut observer en certains nombres de cas des troubles de la coagulation inverses, c'est-à-dire une hypocoagulabilité avec des accidents hémorragiques parfois mortels (Mollaret et coll., Garin et coll.).

Là aussi, le mécanisme de l'hypocoagulabilité et des accidents hémorragiques ne semble pas univoque. Et comme l'a souligné J. Brun aux Journées d'Avril 1962 de l'Hôpital Sainte-Eugénie, nous pensons que la possibilité d'apparition de syndrome d'hypocoagulabilité au cours d'un certain nombre d'insuffisances respiratoires aiguës greffées sur des états chroniques, loin de s'opposer au syndrome d'hypercoagulabilité des insuffisances respiratoires chroniques, ne représente que le reflet de la complexité des facteurs qui peuvent engendrer des troubles de la crase sanguine.

Quoi qu'il en soit, de ces considérations étiopathogéniques, il n'en demeure pas moins, d'après nos résultats, que le syndrome d'hypercoagulabilité prédomine au cours des insuffisances respiratoires chroniques. Reste alors à savoir si les conséquences de ces troubles de la coagulation peuvent être entrevues plus clairement, et quelles sont les déductions pratiques qui peuvent en découler.

CHAPITRE V

CONSEQUENCES ANATOMO-CLINIQUES DU SYNDROME D'HYPERCOAGULABILITE SANGUINE ET DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Apparaissant avec une très nette prédominance à des stades évolués de l'insuffisance respiratoire chronique, les troubles de la coagulation constituent, de ce fait, un signe de signification péjorative.

Mais le problème essentiel est de savoir si ces troubles de la crase sanguine sont susceptibles ou non d'aggraver la condition respiratoire et, dans la première éventualité, quels moyens on peut leur opposer.

En effet, l'on connaît la valeur significative attribuée actuellement au syndrome d'hypercoagulabilité sanguine dans le cadre des maladies thrombo-emboliques et les sanctions thérapeutiques qui en découlent.

I. — Conséquences anatomo-cliniques et faits étiopathogéniques

a) Si l'hypercoagulabilité sanguine est reconnue actuellement comme le témoin habituel d'une thrombose récente ou imminente, il importe, cependant, de préciser que sa valeur diagnostique n'est pas absolue. L'hypercoagulabilité représente, en effet, l'expression d'un état biologique, alors que la thrombose correspond à un fait anatomique. Hypercoagulabilité sanguine et thrombose ne sont donc pas toujours synonymes d'autant qu'il est établi qu'à côté de l'hypercoagulabilité sanguine, deux autres facteurs participent plus ou moins à la constitution d'une thrombose : *la stase* et *le facteur vasculaire*, l'importance relative de ces deux facteurs expliquant l'extrême

variabilité de l'hypercoagulabilité dans les phénomènes thrombo-emboliques. Aussi, dans le cadre des atteintes broncho-pulmonaires chroniques, on peut se demander si le trouble biologique ainsi décelé trouve sa confirmation à l'échelon de l'anatomie pathologique.

Nous pouvons répondre par l'affirmative, puisque la réalité des thromboses chez les insuffisants respiratoires chroniques, avec ou sans cœur pulmonaire chronique, ne fait actuellement aucun doute. De nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet, parmi lesquels nous citerons ceux d'Ameuille, de Savocool et Charr en 1941, qui apportent une documentation importante concernant les thromboses de l'artère pulmonaire, de Lenègre et Gerbeaux, en 1952, qui individualisent le syndrome de cœur pulmonaire chronique par oblitération artérielle et, plus récemment, les travaux de Kernén et coll. qui, sur 125 protocoles d'autopsies de sujets décédés d'emphysème pulmonaire chronique, dépistent en 22 % des cas de thrombo-embolies des vaisseaux pulmonaires périphériques, associés ou non à des infarctus.

J. Lenègre et A. Barillon, en 1959, sur un protocole d'autopsie de 26 broncho-pneumopathies chroniques avec cœur pulmonaire, relèvent des thromboses artérielles périphériques en 42,3 % des cas avec, dans 15,5 % des cas, des infarctus pulmonaires macroscopiquement décelables.

J. Brun et J.-C. Kalb, en 1959, montrent qu'il n'y a pas lieu d'opposer toujours sur le plan étiopathogénique et thérapeutique, le syndrome de cœur pulmonaire post-embolique des malades non pulmonaires, au cœur pulmonaire survenant chez des sujets porteurs de pneumopathies anciennes avec insuffisance respiratoire, car dans les deux cas il peut y avoir, à l'origine, des thromboses cardiovasculaires.

J. Brun, J. Gardère et H. Pozzetto ont, récemment, repris à propos de 21 protocoles d'autopsies, l'étude des thrombo-embolies des cavités droites et des gros vaisseaux pulmonaires au cours des insuffisances respiratoires graves. Ces auteurs ont montré que chez tous leurs malades décédés, il s'agissait de grands insuffisants respiratoires qui ont présenté un syndrome biologique d'hypercoagulabilité associé à des troubles myocardiques (cœur pulmonaire chronique ou aigu) ou à des

facteurs infectieux divers. La thrombose des cavités droites et des gros vaisseaux pulmonaires a constitué un facteur d'aggravation rapide et parfois brutale du tableau clinique. La thérapeutique, dans ces cas, risque d'être totalement inefficace et ce sont les constatations d'autopsie qui permettent d'expliquer le caractère inexorable et rapide de l'évolution. Les auteurs insistent également sur le fait que la thérapeutique, dans ces cas, ne peut être que préventive par les anticoagulants habituels et n'a aucune portée curative, ainsi que sur l'importance de la mise en évidence d'un syndrome d'hypercoagulabilité chez de tels malades.

Tous ces travaux établissent l'importance du risque des phénomènes thrombo-emboliques du cœur et des gros vaisseaux pulmonaires, au cours des insuffisances respiratoires chroniques.

Nous savons, par ailleurs, que parmi les mécanismes pathogéniques de l'hypertension pulmonaire chez l'insuffisant respiratoire chronique, l'augmentation de la résistance du lit vasculaire pulmonaire (Borden et coll.) est considérée comme indispensable pour l'apparition de l'hypertension. Or, nombre d'auteurs et en particulier Parker, Barnard, O'Neal Thomas et coll., se référant à des données expérimentales ou aux aspects histologiques des lésions artérielles ou artériolaires pulmonaires au cours des protocoles nécropsiques, invoquent le facteur : thrombose des petits vaisseaux pulmonaires, comme étant l'élément initial déterminant l'atteinte des petites artères ou artérioles pulmonaires, et complétant ainsi le barrage vasculaire nécessaire au développement de l'hypertension pulmonaire. C'est dire l'importance qu'accordent certains auteurs à ces phénomènes de thrombose dans la marche évolutive de l'IR vers l'hypertension artérielle pulmonaire et le cœur droit.

Certes, ce n'est point l'objet de cette étude de discuter les différents mécanismes pathogéniques de l'hypertension pulmonaire, et en particulier des corrélations qui peuvent exister entre cette dernière, les lésions d'artériosclérose des petits vaisseaux pulmonaires et les phénomènes thrombo-emboliques. Si nous les avons signalés, c'est uniquement dans le but de souligner d'une part, la fréquence des lésions anatomiques des petites artères et artérioles pulmonaires, et d'autre part l'importance et la réalité des phénomènes des thromboses au

cours de l'insuffisance respiratoire chronique. En effet, que l'on considère les lésions vasculaires comme un élément favorisant l'apparition de ces thromboses ou que ces dernières soient à l'origine des lésions vasculaires, l'hypercoagulabilité sanguine garde toujours son rôle dans l'apparition des thromboses qui ne peuvent, à leur tour, que provoquer une aggravation de l'atteinte respiratoire.

Ainsi, ces faits anatomiques ne font que confirmer l'importance de la mise en évidence du syndrome d'hypercoagulabilité sanguine et lui confèrent toute sa signification péjorative.

Par ailleurs, sur le plan clinique, la découverte d'un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine constitue, dans certains cas, un argument capital pour étayer un diagnostic et entreprendre une thérapeutique. En effet, comme l'ont montré J. Brun et coll. dans leur analyse du « syndrome de décompensation respiratoire », les phénomènes thrombo-emboliques sont en certains cas le facteur de cette soi-disant décompensation. Ces auteurs soulignent également la difficulté de diagnostiquer cette complication, car aussi bien la clinique que les données électrocardiographiques, n'objectivent, au maximum, qu'une aggravation de la scène respiratoire ou le retentissement cardiaque d'une hypertension pulmonaire paroxystique. Dès lors, on conçoit aisément toute l'importance de la constatation d'un syndrome d'hypercoagulabilité dans ces cas pour évoquer le diagnostic de thrombo-embolie et entreprendre la médication anticoagulante.

Ainsi apparaissent les conséquences anatomo-cliniques de l'hypercoagulabilité sanguine. Il est bien évident que tous les sujets porteurs d'un syndrome d'hypercoagulabilité n'ont pas automatiquement des troubles vasculaires, il n'en demeure pas moins que ce trouble de la coagulation est susceptible d'aggraver les troubles respiratoires en favorisant l'apparition des phénomènes thrombo-emboliques : c'est donc un signe de mauvais aloi, faisant craindre l'apparition d'une complication souvent grave.

La recherche de l'hypercoagulabilité sanguine doit donc être effectuée systématiquement chez les insuffisants respiratoires chroniques et faire partie intégrante du bilan qu'il est habituel de pratiquer chez de tels malades. Sa mise en évi-

dence représente parfois un argument de diagnostic et pose toujours le problème des médications à lui opposer.

b) Cependant, s'il y a des bases étiopathogéniques assurées qui permettent de justifier l'indication du traitement anticoagulant à titre préventif des thromboses chez les insuffisants respiratoires, surtout déjà porteurs d'atteinte myocardique favorisant la stase, il y a d'autres cas, comme nous le verrons plus loin, au cours desquels le traitement anticoagulant chronique a un effet thérapeutique réel, sans que l'on puisse prévoir celui-ci et, par ailleurs, beaucoup de malades ont des états biologiques d'hypercoagulabilité sans qu'ils ne trouvent le moindre bénéfice dans la thérapeutique au long cours. Il y a donc là des faits qui demeurent encore mystérieux.

II. — Déductions thérapeutiques

Les déductions thérapeutiques qui découlent des faits que nous venons d'exposer concernent les indications des traitements anticoagulants chez les insuffisants respiratoires chroniques.

A. — INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES :

Il est évident que toutes les fois où il existe, chez un insuffisant respiratoire, un syndrome clinique indiscutable de thrombose périphérique ou de thrombo-embolie pulmonaire, la médication anticoagulante trouve l'une de ces indications formelles.

Il en est de même toutes les fois que l'on soupçonne un syndrome coronarien ou infarctoïde myocardique chez l'insuffisant respiratoire et sur lequel J. Brun et coll. ont attiré l'attention.

Nous envisagerons donc, essentiellement, les cas où la prescription des anticoagulants dépend de la seule constatation d'un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine sans traduction clinique patente.

Nous n'avons cessé de mettre l'accent tout au long de cette étude sur la signification péjorative de l'hypercoagulabilité sanguine, du fait des risques thrombo-emboliques qu'elle comporte et de la fréquence de ces phénomènes, avérés ou latents, et souvent récidivant chez les insuffisants respiratoires chroniques.

La réalité des faits anatomiques semble donc justifier l'emploi de la médication anticoagulante pour enrayer l'hypercoagulabilité sanguine, qui constitue un des facteurs de ces thromboses.

Il y a lieu, cependant, de distinguer dans l'indication des traitements anticoagulants chez les insuffisants respiratoires chroniques, deux cas :

- les insuffisants respiratoires au stade de cœur pulmonaire chronique,
- et les insuffisances respiratoires sans retentissement cardio-vasculaire.

a) *Indications du traitement anticoagulant au cours de l'insuffisance respiratoire chronique au stade de cœur pulmonaire chronique.*

Ici, ce sont les indications qui nous paraissent les plus pressantes.

Les cardiologues insistent, depuis plusieurs années, sur la fréquence des thromboses latentes au cours de l'insuffisance ventriculaire droite, et préconisent devant des signes d'hypercoagulabilité un traitement anticoagulant préventif chez ces malades alités, œdémateux, et soumis à diverses thérapeutiques dont nombre d'entre elles sont réputées thrombogènes : digitaline (Beaumont, Lenègre), diurétiques mercuriels (Macht).

Beaucoup plus intéressant à discuter est le problème de l'indication du traitement anticoagulant, dans les formes communes du cœur pulmonaire chronique en présence de signes d'hypercoagulabilité sanguine.

Lenègre et coll., sur 175 malades en état de cœur pulmonaire chronique, ont constaté un syndrome d'hypercoagulabilité dans 61,9 % des cas, et ont soumis ce dernier groupe de malades à un traitement anticoagulant systématique auquel ils attribuent la rareté des complications thrombo-emboliques

chez leurs malades. Cette médication est également préconisée par Writhaler et coll., par Célice et coll., et surtout par J. Brun et J.-C. Kalb qui ont, dès 1959, attiré l'attention sur les effets favorables dans certains cas du traitement anticoagulant au long cours.

OBS. de J. Brun et J.-C. Kalb.

Il s'agit d'un grand insuffisant respiratoire avec retentissement cardiaque chez qui les traitements classiques et en particulier la rééducation diaphragmatique a amené une amélioration subjective mais transitoire car, en effet, trois mois après le début du traitement, un tableau de défaillance cardiaque droite sévère se déclare. Les traitements classiques (tonicardiaques, diurétiques, antibiotiques, etc...) n'amènent aucune amélioration nette. Un traitement anticoagulant (tromexane) est alors institué et détermine une amélioration considérable. En outre, les auteurs notent un parallélisme saisissant entre le taux de prothrombine et la scène clinique et électrocardiographique : (le malade se sent nettement mieux quand son taux de prothrombine est entre 20 et 30 % et nettement plus gêné quand ce taux est supérieur à 30 %. Une tentative de réduction de la médication anticoagulante a provoqué une élévation du taux de prothrombine qui s'est accompagnée d'une scène clinique et électrocardiographique de cœur pulmonaire aigu).

Comme le souligne J. Brun et J.-C. Kalb, à propos de cette observation, le traitement anticoagulant au long cours peut avoir, dans certains cas, non seulement une action préventive sur les accidents cardiopulmonaires aigus, mais également un effet favorable sur les signes objectifs, et en particulier électrocardiographiques, ainsi que sur la marche évolutive de la maladie. Ce malade est, en effet, suivi régulièrement à la clinique du Professeur J. Brun.

Il poursuit régulièrement son traitement anticoagulant et, à son dernier contrôle en mars 1963, soit 7 ans après le début de l'affection, son état est toujours satisfaisant.

L'observation suivante est également très suggestive et confirme l'effet bénéfique du traitement anticoagulant au long cours préconisé par J. Brun et J.-C. Kalb dans ces états de cœur pulmonaire chronique.

OBS. 12. — Fe... Pierre, 46 ans, polisseur sur métaux.

Cet homme exposé à un empoussiérage important de par sa profession qu'il exerce depuis l'âge de 15 ans, gros fumeur, éthylique moyen, présente depuis son retour de captivité en 1945, un syndrome de bronchite chronique avec dyspnée d'effort. Cette dernière s'est aggravée progressivement jusqu'à entraîner l'arrêt définitif de toute activité professionnelle en janvier 1959. En mars 1959, à l'occasion d'une surinfection bronchique se produit un tableau de défaillance cardiaque soigné dans un service hospitalier d'où le malade fut adressé à la clinique Sainte-Eugénie, après la rétrocession des manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque.

A son entrée, on était en présence d'un sujet dyspnéique au moindre effort présentant une toux et une expectoration abondante d'aspect muqueux, avec cyanose des lèvres et des extrémités et signe de Harzer. La dilatation pulsatile de l'artère pulmonaire droite, le léger débord des cavités droites, évoquent chez ce grand insuffisant ventilatoire (Tiffeneau : 37 % : MBC th : 27 % : VR/CT : 57 % ; Sa O₂ au repos : 89 %, Pa CO₂ à 46 mm Hg), le retentissement cardiovasculaire que l'électrocardiogramme est venu confirmer en montrant des signes nets de cœur pulmonaire chronique.

Parallèlement, on note une polycythémie à 6.600.000 GR, une hématurie à 65, et une hyperviscosité sanguine à 5,5 et un syndrome d'hypercoagulabilité manifeste se traduisant comme suit :

T.E.G. : « r » : 7 - « K » : 3 - « a » : 65 - « Em » : 226.

Test de résistance à l'héparine : I C = 0,90.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Fibrinogène : 6 g par litre.

Plaquettes : 320.000.

Prothrombine : 80 %.

Aux médicaments classiques fut associé un traitement anticoagulant qui est poursuivi sans interruption depuis 1960, date depuis laquelle nous suivons régulièrement ce malade.

Progressivement, ce sujet a pu se passer de toute médication en dehors du traitement anticoagulant (Tromexane) maintenant un taux de prothrombine entre 30 et 40 % et des cures de diurétiques hebdomadaires. Toute augmentation du taux de prothrombine entraînait manifestement une aggravation de la dyspnée et de la cyanose.

De novembre 1961 à octobre 1962, ce malade n'a reçu aucune autre médication que son traitement anticoagulant et diurétique. La comparaison des tracés électrocardiographiques correspondant à ces dates respectives objectivent une amélioration considérable.

Il est bien évident que, dans ce cas, ainsi que dans l'observation de J. Brun et J.-C. Kalb, le mécanisme d'action des anticoagulants dépasse le cadre de la simple correction de l'hypercoagulabilité sanguine et la prévention des phénomènes thrombo-emboliques.

En effet, dans l'observation suivante, le même effet favorable a été observé par la médication anticoagulante instituée malgré un bilan sanguin isocoagulable :

OBS. 13. — Gi... Henri, 40 ans, gardien de la paix.

Cet homme a été traité en 1941 par pneumothorax pour une tuberculose excavée sous-claviculaire gauche et a présenté une rechute du côté droit en 1951 qui a été guérie par l'association de l'antibiothérapie et d'une thoracoplastie. Depuis 1959, ce malade accuse une dyspnée d'effort s'aggravant progressivement surtout après les poussées bronchitiques hivernales. Le dernier épisode bronchique survenu en décembre 1961 et jugulé par les traitements anti-infectieux, aggrave considérablement la dyspnée et le conduit à l'hospitalisation en janvier 1962.

A l'entrée, on était en présence d'un sujet dyspnéique au moindre effort avec cyanose des lèvres et des extrémités. Le bilan fonctionnel respiratoire objective une insuffisance respiratoire mixte sévère avec rétention alvéolaire. La dilatation pulsatile des artères pulmonaires et les signes électrocardiographiques font porter le diagnostic de cœur pulmonaire chronique au stade initial confirmé par le cathétérisme.

Après une semaine de traitement associant tonicardiaques, bronchodilatateurs, anti-infectieux, balsamiques et diurétiques qui n'améliorent que passablement le malade, un traitement anticoagulant est entrepris malgré une T.E.G. normale (« r » : 18 ; « k » : 5 ; « a » : 63 ; « Em » : 170) : il amène une amélioration subjective nette qui lui a permis de quitter le service et reprendre ses petites occupations.

Nous avons revu le malade en mars 1963, soit 15 mois après, dans un état toujours satisfaisant sous l'influence du traitement anticoagulant et Théophylline.

Et comme dans les observations de J. Brun et de J.-C. Kalb et dans notre observation 12, nous avons pu noter une corrélation très nette entre le taux de prothrombine et les signes fonctionnels et notamment la cyanose. Cette dernière réapparaissant dès que le taux de prothrombine dépassait 50 %.

En définitif, nous pouvons donc conclure que le traitement anticoagulant semble particulièrement indiqué chez les

insuffisants respiratoires au stade de cœur pulmonaire chronique. Il apparaît certain, par ailleurs, qu'en certains cas leur action ne se limite pas uniquement à une simple correction de l'hypercoagulabilité sanguine et à la prévention des phénomènes thrombo-emboliques. En effet, leur influence favorable dans ces cas particuliers sur les signes cliniques et les données spirographiques ou électrocardiographiques, laisse supposer un mécanisme des plus complexes.

Tout permet de penser que dans ces cas favorables, les anticoagulants déterminent une amélioration de l'hémodynamique circulatoire et des conditions de l'hématose par un mécanisme qu'il nous est encore impossible de préciser actuellement.

Quoi qu'il en soit, il est bien évident que, de toute façon, les indications du traitement anticoagulant doivent respecter les contre indications de cette médication.

b) Indications du traitement anticoagulant au cours de l'insuffisance respiratoire chronique sans retentissement cardio-vasculaire cliniquement ou électriquement décelable :

L'indication du traitement anticoagulant en présence d'un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine isolée, chez l'insuffisant respiratoire chronique, sans atteinte cardio-vasculaire, doit être discutée plus longuement. L'hypercoagulabilité sanguine doit toujours être interprétée, dans ces cas, en fonction de la symptomatologie clinique, de l'anamnèse, et surtout du traitement antérieur. Quoi qu'il en soit, comme le soulignent J. Brun et coll., il y a lieu de bien séparer, d'une part les insuffisances respiratoires chez lesquelles il y a des lésions organiques au sein de nombreux viscères, minés par l'anoxie chronique, et d'autre part les insuffisances respiratoires pour lesquelles il n'y a pas encore des lésions diffuses irrémédiables.

Il est bien certain qu'il ne sert à rien de préconiser des traitements agressifs, et en particulier des anticoagulants, qui risquent de venir bouleverser un équilibre extrêmement précaire et de provoquer des suffusions hémorragiques, à l'occasion de troubles asphyxiques qui peuvent se produire chez de tels malades, à l'occasion d'un épisode grippal ou d'une simple infection passagère. D'autant plus que certaines défaillances

respiratoires aiguës peuvent, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, s'accompagner d'accidents hémorragiques (Mollaret et coll., Garin et coll.).

Les indications sont ici difficiles à codifier d'une façon schématique et elles restent encore empiriques.

En effet, si le traitement anticoagulant est justifié chez les insuffisants respiratoires polyglobuliques avec hyperviscosité et hypercoagulabilité sanguine, afin de mettre de tels malades à l'abri des thromboses (J. Brun et coll.), il existe le vaste groupe des insuffisants respiratoires simples où les indications ne peuvent être posées qu'après une confrontation des données biologiques avec la scène clinique. Beaucoup plus que les valeurs absolues des données du T.E.G., c'est la clinique qui prédomine et guide la prescription de la médication anticoagulante. Ainsi, devant un insuffisant respiratoire chez qui les thérapeutiques classiques (anti infectieux, bronchodilatateurs, expectorants, corticoïdes, etc.) n'amènent aucune amélioration ou une amélioration partielle, les anticoagulants trouvent l'une de leurs indications. L'apparition d'un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine coïncidant avec une aggravation de la scène clinique et notamment de la dyspnée peut conduire, chez un malade dont les bilans de coagulation antérieurs sont normaux, à l'indication du traitement anticoagulant. De même l'aggravation d'un syndrome d'hypercoagulabilité vérifié par des examens successifs peut être considéré comme témoin d'une tendance thrombogène et conduire à l'indication du traitement anticoagulant. Mais ces données, répétons-le, n'ont rien d'absolu.

De toute façon, la médication anticoagulante ne doit intervenir, dans la majorité des cas, qu'en deuxième lieu, après échec partiel ou total des médications classiques (bronchodilatateurs, rééducation diaphragmatique, anti-infectieux, corticoïdes, expectorants, etc...).

En définitif, il est donc difficile de préciser d'une façon schématique les indications du traitement anticoagulant chez les insuffisants respiratoires chroniques sans retentissement cardiaque.

Le trouble biologique décelé au laboratoire doit être

interprété à la lumière des données cliniques. C'est de cette confrontation que découle l'indication des anticoagulants.

Ces indications, de toute façon, doivent tenir compte des dangers et inconvénients de cette médication, actuellement bien connus, et dont l'ouvrage récent de A.-S. Douglas fournit une analyse précise. Nous nous contenterons donc de les évoquer rapidement.

B. — CONTRE INDICATIONS GLOBALES, INCONVÉNIENTS ET ACCIDENTS
DE LA MÉDICATION ANTICOAGULANTE AU LONG COURS :

a) *Contre indications*

Toutes affections ou lésions organiques à potentiel hémorragique constituent, suivant leur importance, soit un simple avertissement à la prudence, soit une véritable contre indication. Il en est ainsi de l'ulcus gastro-duodéal, de l'atteinte hépatique sévère, des néoplasmes digestifs de l'hypertension artérielle, des hémorroïdes, de la tuberculose pulmonaire excavée, des dilatations de bronches à manifestations hémoptoïques, des fibromes hémorragiques chez la femme, et bien entendu de toutes les affections sanguines hémorragiques, etc...

Il faut également, comme l'a souligné J. Brun, se méfier beaucoup du traitement anticoagulant chez les insuffisants respiratoires tuberculeux anciens ayant des lésions passées à l'état chronique.

En effet, on peut voir des épisodes hémoptoïques incoercibles déclenchés par de tels traitements et cela même si les malades n'ont pas eu d'hémoptysie antérieure.

Ce fait a été observé une fois par cet auteur chez un sujet de 32 ans qui, à l'occasion d'une phlébite tuberculeuse, a eu un traitement anticoagulant : des hémoptysies incoercibles sont survenues et ont entraîné la mort.

L'âge aussi tient une place importante dans les contre-indications, et en particulier dans le groupe de nos malades que nous avons inventoriés. En effet, la très nette prédominance des accidents hémorragiques, et en particulier cérébraux, du traitement anticoagulant chez des sujets âgés font que la majorité des auteurs évitent tout traitement anticoagulant prolongé

au-delà de 70 ans. Nous nous sommes donc abstenus de toute médication au-delà de cet âge.

Outre ces données actuellement bien connues, nous insisterons, avec J. Brun et coll., sur les insuffisances respiratoires chroniques remontant à une longue date et ayant déterminé par leur anoxie chronique des altérations de différents organes et en particulier du foie et des surrénales (J. Brun et Mme Biot) et qui constituent une contre indication formelle à la médication anticoagulante.

Enfin, en nombre de cas, certaines conditions liées au malade peuvent constituer une contre indication comme nous le verrons.

b) *Inconvénients :*

La thérapeutique anticoagulante appartient, en effet, au groupe des médications nécessitant non seulement la compréhension totale du malade, mais également sa collaboration régulière et disciplinée. Et c'est là une de ses difficultés majeures.

Sur le plan personnel, la coopération du malade est, en effet, capitale. Il doit comprendre les deux conditions indispensables de ce traitement, qui doit être régulièrement fait sans interruption, et régulièrement surveillé.

Sur le plan social, le malade ainsi hypocoagulable est soumis à un risque qu'il doit bien connaître, tout en sachant également que ce risque est actuellement bien minime, grâce aux antidotes dont nous disposons et notamment la vitamine K1.

Enfin, la troisième difficulté et l'inconvénient majeur de la médication anticoagulante au long cours est représentée sans conteste par la nécessité absolue d'une surveillance clinique et biologique régulière et rigoureuse. C'est une règle absolue admise actuellement par tous les auteurs. L'impossibilité du contrôle biologique fait, en effet, courir au malade un risque tel qu'elle prend la valeur d'une contre indication.

c) *Les accidents :*

Ils sont représentés par les complications hémorragiques qui peuvent survenir au cours du traitement et dont la gravité est variable. L'hématurie microscopique est l'un des premiers

dans le temps et sa découverte revêt une valeur importante comme signe d'alarme. Hématémèse et mœléna sont responsables d'environ un quart des décès sous anticoagulants, selon diverses statistiques. Les autres localisations (péritoine, péricarde, poumon) sont plus rares, sauf les localisations méningo-encéphaliques (37,7 % des cas de décès sous anticoagulants pour Russek et Zohman.

Les manifestations hémorragiques cutanées sont fréquentes, mais peu graves.

Certes, nombre de ces accidents relèvent d'un traitement non ou mal surveillé, ou de l'indiscipline et de l'incompréhension du malade. Mais ces accidents peuvent survenir au cours d'un traitement anticoagulant correctement surveillé, tant au point de vue clinique qu'hématologique, et malgré toutes les précautions d'usage. Ces accidents sont dus alors à des changements brusques de sensibilité au médicament.

L'observation suivante qui ne rentre pas dans notre statistique, car elle comporte un syndrome coronarien, illustre la possibilité d'accidents hémorragiques, malgré une surveillance rigoureuse.

OBS. 14. — Sc... Jeanne.

Il s'agit d'une malade âgée de 58 ans, bronchitique ancienne et qui présente depuis 4 ans une dyspnée d'effort progressivement croissante qui la conduit à l'hospitalisation en juin 1960.

On découvre alors une insuffisance ventilatoire sévère par altération de la dynamique ventilatoire (VEMS : 930 ; VEMS/CV : 61 % ; MBC/MBC th : 56 %) avec rétention alvéolaire (VR/VT : 70 %) l'ECG met en évidence un syndrome coronarien typique, parallèlement le T.E.G. objective une hypercoagulabilité. Un traitement anticoagulant — Tromexane — est entrepris et améliore la malade. Ce traitement est poursuivi régulièrement et correctement surveillé. Il n'entraîne jusqu'en septembre 1962 aucun incident. La malade est hospitalisée alors pour bilan : le tracé du T.E.G. est absolument rassurant avec « r » + « k » : 35 ; « a » : 55 ; la prothrombine à 40 %. A ce moment elle présente brusquement une hémorragie oculaire sévère.

Cette observation illustre donc les dangers de la thérapeutique anticoagulante, même régulièrement et correctement surveillée.

Enfin, un dernier accident mérite d'être rappelé, c'est l'accident du sevrage par hypercoagulabilité réactionnelle. En effet, la thérapeutique anticoagulante est une de celles qu'il est plus délicat d'arrêter que de prescrire. Cet arrêt doit être très progressif avec contrôle répété de la crase sanguine, car l'hypercoagulabilité secondaire peut être aussi dangereuse que les accidents hémorragiques. Les deux observations suivantes illustrent ces faits :

OBS. 15. — N... H.

Chez cet homme de 60 ans, fumeur, bronchitique depuis l'enfance, on dépiste à l'âge de 30 ans une image pulmonaire kystique volumineuse du lobe supérieur gauche. Une légère dyspnée d'effort apparaît dans les années suivantes et augmente progressivement d'intensité. En 1950, apparaît chez ce malade un état suporeux s'aggravant très progressivement et qui a été rattaché à une anoxie cérébrale. Malgré les différentes thérapeutiques appliquées, ce syndrome a évolué jusqu'à interdire toute activité professionnelle. Nous voyons ce malade pour la première fois en avril 1960. On note alors outre l'état suporeux très accusé, un lymphangiome kystique du médiastin et une insuffisance ventilatoire de type mixte, avec hypoxie importante Sa O₂ : 88 % et un bilan de coagulation nettement hypercoagulable se traduisant comme suit :

T.E.G. « r » : 10 ; « k » : 3 ; « a » : 75 ; « Em » : 300.

Un traitement anticoagulant est alors institué et détermine une amélioration spectaculaire, permettant au malade de reprendre 1 mois après ses activités professionnelles. Nous l'avons suivi régulièrement jusqu'en 1962. L'amélioration sous traitement se maintenait toujours. Nous l'avons ensuite perdu de vue et en avril 1963 nous apprenons sa mort survenue d'une façon brutale.

Une enquête auprès de la famille et du médecin traitant, nous a appris que 2 mois avant, le malade avait arrêté de lui-même le traitement anticoagulant et que la cause du décès est un infarctus du myocarde confirmé électriquement.

OBS. 16. — Va... Gabriel, mineur.

Ce sujet de 52 ans a été exposé à un risque silicotique pendant 30 ans. Il a été hospitalisé en octobre 1961 pour bilan.

On était alors, en présence d'un sujet présentant une dyspnée d'effort importante et des signes d'irritation bronchique mais sans cyanose ni retentissement cardiovasculaire. Les radiographies pul-

monaires confirment la silicose à forme micronodulaire. Les épreuves spirométriques standards sont très peu perturbées CV à 99 % à la théorique — Tiffeneau à 74 %, pas de crêneau mais un VR à 21. Devant cette discordance de la dyspnée et des données spirométriques, une épreuve au métabographe de Fleish est pratiquée et objective une dyspnée très importante pour un effort assez minime de 75 W qui doit être arrêté à la 5^e minute avec hyperventilation à 68,1 absence d'état d'équilibre à 5 minutes et une tachycardie à 120. Parallèlement, le bilan de coagulation est nettement perturbé. Ce malade a été mis d'emblée à un traitement anticoagulant (Tromexane) sans aucune autre médication. Il s'améliore considérablement et quitte le service 3 semaines après, avec un traitement anticoagulant au long cours.

Au cours de l'été 1962, il oublie de prendre ses médicaments pendant 3 jours, le 4^e se produit une aggravation considérable de la scène respiratoire avec dyspnée intense, cyanose, angoisse et sensation de mort imminente. La reprise immédiate du traitement amène la cédation des troubles.

Ces deux exemples illustrent la gravité des accidents d'hypercoagulabilité secondaire à un arrêt brutal de la médication anticoagulante.

Telles sont brièvement exposées, les principales indications du traitement anticoagulant au long cours, au cours des insuffisances respiratoires chroniques et les inconvénients, ainsi que les dangers de cette médication qui doivent toujours être pris en considération avant d'entreprendre la médication.

Il nous reste, enfin, à envisager les résultats que nous avons obtenus chez nos malades par le traitement anticoagulant.

C. — NOS RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES :

La médication anticoagulante a été appliquée chez 26 de nos malades, soit en 18,3 % de l'ensemble de nos cas, et en 29,2 % de nos sujets présentant un syndrome d'hypercoagulabilité sanguine. Avant d'exposer les faits, il importe de préciser d'abord la nature et la surveillance du traitement que nous avons appliqué.

a) *Nature et surveillance du traitement*

— 1° *Nature du traitement*

Nous avons essentiellement utilisé les anticoagulants indirects, du type antivitamine K et plus précisément le Dicoumaryl Acétate d'éthyle où 33' carboxy méthyle bis (4 hydroxie coumarine), Acétate d'éthyle, commercialisé en France sous le nom de Tromexane.

Seuls, en effet, les anticoagulants indirects permettent un traitement anticoagulant au long cours, puisqu'ils répondent aux trois critères nécessaires à cette thérapeutique (simplicité d'administration, possibilité d'obtenir une action hypocoagulante modérée et constante au cours de la journée, contrôle biologique simple à étapes plus ou moins espacées).

— 2° *Surveillance du traitement :*

Au cours de l'hospitalisation, la surveillance de nos malades a été réalisée en couplant la T.E.G. et le taux de prothrombine. Mais en dehors de l'Hôpital, ce contrôle a été assuré, dans l'immense majorité des cas, par le seul taux de prothrombine. Dans ces conditions, c'est sur ce test que nous avons établi la comparaison de l'effet du traitement. Nous avons considéré que le but de la médication anticoagulante est atteint lorsque le taux de prothrombine varie entre 25 et 40 %.

Pendant la période initiale de l'institution du traitement anticoagulant effectué en milieu hospitalier, le contrôle biologique a été basé essentiellement sur la T.E.G. faite toutes les semaines et même, chez quelques malades, deux fois par semaine.

Par la suite, les modalités de surveillance permettent de diviser nos malades en deux catégories :

- la première catégorie groupe des sujets à équilibre biologique stable (près de 80 % de nos malades) et où les délais de contrôle s'échelonnent entre trois semaines et un mois ;
- la deuxième catégorie comprend des malades à coagulabilité instable et qui ont nécessité une surveillance biologique beaucoup plus rapprochée (environ toutes les semaines).

— 3° *La durée du traitement :*

La durée du traitement, chez nos malades, a varié de quelques mois à plusieurs années. Certains sont encore soumis à la thérapeutique anticoagulante. Dans les autres cas, la poursuite et la durée du traitement a été fixée par l'évolution clinique et biologique. C'est ainsi qu'en 40 % des cas, l'interruption a pu être effectuée avec les précautions d'usage. D'une façon générale, lorsque l'hypocoagulabilité efficace s'est maintenue avec des doses très faibles d'anticoagulants, nous avons tenté l'épreuve de l'arrêt thérapeutique en vérifiant la coagulabilité pendant les jours suivants. Dans les cas où aucune aggravation clinique ne s'est manifestée et où la T.E.G. est restée dans la zone normale, le traitement anticoagulant a pu être arrêté définitivement. Il en a été ainsi chez près de 40 % de nos malades. Par contre, une aggravation de la symptomatologie clinique, ou un retour à une hypercoagulabilité au cours de l'épreuve de l'arrêt thérapeutique, nous a obligé à reprendre le traitement anticoagulant, en 19,2 % des cas.

b) *Résultats cliniques du traitement anticoagulant :*

Les effets cliniques observés sous l'influence de la médication anticoagulante permettent de diviser nos malades en trois grands groupes :

— Dans le premier groupe qui comprend 34,6 % des cas, le traitement anticoagulant a été institué en même temps que d'autres médications et il est extrêmement difficile, dans ces cas, de juger les effets exacts de chaque thérapeutique. Un exemple nous est fourni par l'observation 8 où le traitement anticoagulant a été institué en même temps que le Triamcinolone et l'Héptamyl. Une amélioration a été observée sous l'effet de cette triple association, mais nous ne pouvons faire la part qui revient à chacune d'elle dans la détermination de cette amélioration clinique.

-- Dans le deuxième groupe qui comprend 26,9 % des cas, nous pouvons affirmer que la médication anticoagulante a déterminé incontestablement un effet favorable mais provisoire. En effet, une amélioration clinique s'est produite dès l'adjonction de la thérapeutique anticoagulante à tout ce qui

a été fait précédemment et qui était resté inefficace. L'observation 11 représente déjà un exemple de ce fait, et nous reproduisons ci-dessous une deuxième observation suggestive :

OBS. 17. — B... Charles.

Il s'agit d'un sujet de 63 ans, gazé pendant la guerre de 1914 ; et ayant présenté une tuberculose cavitaire en 1919. Il accuse une dyspnée d'effort remontant à de très longue date et s'aggravant au cours des poussées infectieuses hivernales. Une telle poussée détermine pendant l'hiver 1960 une défaillance respiratoire aiguë traitée dans un service hospitalier et où les différentes thérapeutiques appliquées n'ont amené qu'une amélioration partielle. Ce malade fut alors admis à la Clinique Sainte-Eugénie en juin 1960 et se présentait avec une dyspnée majeure, une cyanose mais sans signe de retentissement cardio-vasculaire. La radiographie pulmonaire montre des lésions biapicales de tuberculose fibreuse avec séquelles pleurales et un gros emphysème. L'E.F.P. objective une insuffisance respiratoire sévère de type mixte avec rétention alvéolaire mais sans retentissement sur les gaz du sang.

La mise en évidence, chez ce malade d'un syndrome d'hypercoagulabilité, et l'échec partiel des thérapeutiques antérieures, ont conduit à l'indication d'emblée du traitement anticoagulant — Tromexane —.

Dès le 3^e jour, une amélioration clinique nette se manifeste. Cette dernière devait se poursuivre pendant 4 mois. Mais progressivement et malgré la poursuite du traitement anticoagulant, l'amélioration s'est estompée et la gêne respiratoire a nécessité la mise en œuvre d'autres thérapeutiques.

— Dans le troisième groupe, qui comprend 38,4 % de nos malades soumis à la médication anticoagulante au long cours, les effets cliniques de cette médication ont été favorables et persistants. Il en est ainsi comme nous l'avons vu, dans les observations 15 et 16, ainsi que dans l'exemple suivant :

OBS. 18. — B... Joseph, 62 ans.

Ce sujet qui a été exposé à un empoussiérage professionnel présente depuis une quinzaine d'années une dyspnée d'effort, absolument isolée sans aucune manifestation bronchique. L'aggravation progressive de la gêne respiratoire au cours des trois dernières années, et ceci malgré les multiples thérapeutiques préconisées, devaient finalement le conduire à l'hospitalisation en mars 1961.

On était alors en présence d'un dyspnéique au moindre effort, et présentant des signes radiologiques et spirographiques d'un emphysème sévère, mais sans altérations des gaz du sang et de retentissement cardiovasculaire. Parallèlement, un bilan de coagulation objective une hypercoagulabilité nette se traduisant comme suit :

T.E.G. « r » : 10 ; « k » : 3 ; « a » : 73 ; « Em » : 270.

Test de résistance à l'héparine IC : 1.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Fibrinogène : 5 g.

Plaquettes : 350.000.

Prothrombine : 97 %.

Un traitement anticoagulant est alors entrepris et détermine une amélioration subjective nette puisque ce sujet qui était entré très dyspnéique quitte le service quelques mois après avec son traitement anticoagulant d'entretien et capable de vaquer à ses occupations habituelles. Nous avons eu récemment de ses nouvelles son état respiratoire est toujours stabilisé.

TABLEAU XI

<i>Résultats cliniques du traitement anticoagulant chez les insuffisants respiratoires chroniques</i>		
sur 26 cas traités		
Effets favorables persistants	Effets favorables transitoires	Effets impossibles à préciser
10	7	9
soit 38,4 %	soit 27 %	soit 34,6 %

Tous ces exemples fournissent une preuve manifeste de l'influence bénéfique de la thérapeutique anticoagulante sur la symptomatologie clinique. Mais comme nous l'avons vu, en l'observation 12 ainsi que dans l'observation de J. Brun et

J.-C. Kalb, la médication anticoagulante détermine en même temps dans certains cas une amélioration des données objectives, respiratoires ou électriques.

Une question, dès lors, se pose : c'est de savoir si les effets biologiques de ce traitement anticoagulant au long cours peuvent expliquer, dans une certaine mesure, ces effets bénéfiques.

c) Les effets biologiques du traitement anticoagulant :

Nos malades soumis à un traitement anticoagulant se présentent comme suit :

- 26 présentaient un T.E.G. hypercoagulable, parmi ces malades :
 - 15 avaient une hyperfibrinémie et une hyperplaquetose associées
 - 3 avaient une hyperfibrinémie isolée
 - 8 cas enfin où ces 2 tests étaient normaux ;
- par ailleurs, sur ces 26 malades, la polyglobulie est retrouvée dans 16 cas avec 5 fois une hyperviscosité associée. La surveillance du T.E.G. et de ces différents tests montre :
 - du côté des tests de coagulabilité : l'aspect du T.E.G., après administration de dicoumarol, a revêtu deux types ;
 - dans 26,6 % des cas, le traitement a provoqué un allongement de « r » + « k » et une diminution de « a ». L'explication théorique de ce type de courbe peut se concevoir de la façon suivante : l'hypoprotrombinémie thérapeutique est suffisante pour contrebalancer tous les facteurs de la coagulabilité.

Mais, en fait, l'aspect T.E.G., de loin le plus fréquemment observé chez nos malades, est celui d'un allongement de « r » + « k », mais sans modification de « a », puisque un tel aspect a été observé dans 73,4 %. Nous préciserons, d'autre part, que dans ce deuxième groupe, nous avons observé une normalisation, puis une diminution de « a » dans 78 % des cas, mais qui était survenue beaucoup plus tardivement.

Vu que la valeur de « a » est sous la dépendance de la fibrine et des plaquettes, nous avons voulu déterminer les corrélations entre ces trois facteurs. Une hyperfibrinémie est présente dans plus de 85 % des aspects thromboélastographiques dissociés sous traitement anticoagulant, c'est-à-dire (« r » + « k » allongé, « a » restant augmenté). Et les modifications secondaires de « a » sous l'effet du traitement anticoagulant ont toujours coïncidé avec un abaissement du taux de fibrinogène sanguin. Toujours dans ce groupe des aspects thromboélastographiques dissociés, l'hyperplaquettose n'a été retrouvée que dans 52 % des cas.

Bien que nous ne puissions fournir une preuve formelle, nos résultats semblent, cependant, indiquer que c'est l'hyperfibrinémie qui apparaît le facteur responsable de ces aspects dissociés. Ces constatations rejoignent celles de Mouquin et coll. qui ont trouvé dans l'hyperfibrinémie, l'explication de 77 % de leurs cas de dissociation.

Si nous considérons nos cas d'hyperfibrinémie soumis au traitement anticoagulant, nous constatons un abaissement de celle-ci en 94,4 % des cas. Dans ce dernier groupe, 23 % d'entre eux présentaient une hyperviscosité sanguine et une polyglobulie. En aucun de ces cas, nous n'avons observé une normalisation de la viscosité sanguine déterminée par l'abaissement de l'hyperfibrinémie, mais des modifications modérées de la viscosité sanguine, avec une diminution de la valeur de cette dernière de l'ordre de 0,3 à 0,7, coïncidant avec les modifications de la fibrinémie.

En somme, le seul élément spécifique dont les modifications biologiques paraissent significatives au cours du traitement anticoagulant est le fibrinogène sanguin. Le facteur fibrinogène-fibrine semble donc jouer un rôle important, aussi bien dans la genèse du syndrome d'hypercoagulabilité que dans les influences cliniques de cette médication, puisque près de 70 % des cas où cette thérapeutique a eu un effet favorable, ont présenté également une diminution du taux de la fibrinémie. Mais il nous est impossible, actuellement, de préciser le rôle exact de ce facteur qui paraît très important.

En résumé, la mise en évidence du syndrome d'hypercoagulabilité sanguine chez les insuffisants respiratoires chroniques représente un signe de signification péjorative, faisant craindre des complications thrombo-emboliques des vaisseaux pulmonaires ou intra-cardiaques dont la traduction clinique peut être bruyante ou entièrement latente.

Elle pose le problème de l'institution de la médication anticoagulante au long cours, mais dont les indications ne peuvent être codifiées d'une façon schématique au cours de ces insuffisances respiratoires. De toute façon, ces indications doivent respecter les contre-indications de cette médication et se soumettre aux nécessités d'une telle thérapeutique et en particulier d'une surveillance clinique et surtout biologique rigoureuse.

La médication anticoagulante au long cours s'est accompagnée, chez plus de la moitié des cas où elle a été instituée, d'un effet favorable sur la symptomatologie clinique et, dans certains cas, sur les données spirographiques et électrocardiographiques.

TABLEAU XII

Effets du traitement anticoagulant sur les tests biologiques

sur 26 cas traités		
26 T.E.G. hypercoagulables	18 Fibrinogènes > 5 g ‰	15 Plaquettes > 300.000
Hypocoagulabilité totale r + k allongée a diminuée 26,6 % Aspect dissocié r + k allongée a restant augmentée 73,4 % Hypocoagulabilité totale secondaire 78 % Aspect dissocié persistant 22 %	Taux de fibrinogène normalisé 94,4 % Hyperfibrinémie persistante 5,6 %	Taux des plaquettes normalisé 33,3 % hyperplaquettose persistante 56,7 %

CONCLUSIONS

L'étude des troubles de la coagulation, effectuée chez 142 sujets en état d'insuffisance respiratoire chronique, et basée essentiellement sur la thrombo-élastographie, permet les conclusions suivantes :

I. — Fréquence des troubles de la coagulation :

Lorsqu'existe chez de tels malades des troubles de la coagulation, il s'agit toujours d'hypercoagulabilité sanguine. Ce syndrome a été relevé chez 89 sujets, soit en 62,6 % des cas.

Les deux tests les plus souvent perturbés sont : le fibrinogène sanguin et le taux des plaquettes.

II. — Corrélations fonctionnelles et biologiques :

L'étude des relations entre les troubles de la coagulation et les différents paramètres qui caractérisent les insuffisances respiratoires nous ont permis de mettre en évidence les faits suivants :

- a) C'est, essentiellement, lorsqu'existent des troubles spiromographiques importants, associant un syndrome d'amyotrophie fonctionnelle, des troubles dynamiques avec rétention alvéolaire, que se rencontre l'hypercoagulabilité sanguine : près de 80 % de nos malades se rangent, en effet, dans ce groupe.
- b) Lorsque l'insuffisance respiratoire comporte des troubles nets de l'hématose, l'hypercoagulabilité sanguine est retrouvée avec une plus grande fréquence.
- c) Il en est de même pour les troubles cardiovasculaires et plus précisément le Cœur pulmonaire chronique, puisque le syndrome d'hypercoagulabilité sanguine a été retrouvée en 75 % des cas présentant un retentissement cardio-vasculaire.

- d) La polyglobulie, avec le syndrome d'hyperviscosité sanguine qu'elle peut entraîner, et l'hypercoagulabilité sanguine se trouvent souvent associée au cours des insuffisances respiratoires graves avec troubles de l'hématose et retentissement cardio-vasculaire.
- e) L'hypercoagulabilité sanguine n'est associée que dans 17,6 % des cas avec un syndrome d'hyperviscosité sanguine ; il y a alors en sus une polyglobulie.
- f) Il ne nous a pas, par contre, été possible de noter un quelconque rapport entre le trouble de la coagulation et la maladie qui a engendré l'insuffisance respiratoire.

III. — Facteurs du syndrome d'hypercoagulabilité sanguine :

Il ne nous a pas été possible de mettre en évidence la cause précise de cette hypercoagulabilité. Il est probable que de multiples facteurs interviennent dans la genèse de ce trouble. C'est ainsi que sont discutés les rôles respectifs de l'hyperfibrinémie, de l'hyperplaquettose numérique ou fonctionnelle, et des lésions anatomiques et en particulier artériolaires.

IV. — Conséquence anatomo-cliniques et déductions thérapeutiques :

L'hypercoagulabilité est surtout un facteur favorisant des phénomènes thrombo-emboliques dont la réalité est certaine chez les insuffisants respiratoires chroniques, qu'il s'agisse de thromboses des vaisseaux pulmonaires intra-cardiaques ou d'accidents thrombo-emboliques, à traduction clinique bruyante ou absolument latente, mais venant, de toute façon, aggraver incontestablement l'atteinte respiratoire. Mais elle peut être, en outre, à l'origine de facteurs humoraux complexes gênant la circulation sanguine et aggravant les troubles de l'hématose.

Déduction thérapeutique : L'intérêt pratique de cette étude est certain. Les indications du traitement anticoagulant au long cours, chez les insuffisants respiratoires chroniques porteurs d'un syndrome d'hypercoagulabilité, sont variables suivant qu'il existe ou non un retentissement cardiaque :

- au cours du cœur pulmonaire chronique, la médication anticoagulante présente un adjuvant utile. Elle s'accompagne, en outre, en certains cas, d'un effet favorable sur les signes fonctionnels et notamment la dyspnée, sur les épreuves fonctionnelles respiratoires ou cardiaques et sur l'évolution de la maladie. Le mécanisme d'action des anticoagulants dans ces cas est discutée et ne se limitant très probablement pas à une simple action préventive sur la constitution de thromboses pulmonaires latentes ;
- en l'absence de retentissement cardio-vasculaire, la thérapeutique anticoagulante est envisagée qu'en présence d'un syndrome d'hypercoagulabilité net, et surtout à titre préventif des accidents thrombo-emboliques.

De toute façon, il faut éliminer de cette thérapeutique les insuffisants respiratoires à la période terminale pour lesquels il y a des lésions organiques au sein de nombreux viscères, minés depuis longtemps par l'anoxie, et chez qui les anticoagulants risquent de provoquer des suffusions hémorragiques à l'occasion des troubles asphyxiques. Par contre, chez les insuffisants respiratoires pour lesquels il n'y a pas encore de lésions diffuses, il n'y a aucun risque à formuler des anticoagulants, tout en respectant les contre-indications classiques de cette thérapeutique et la surveillance biologique rigoureuse qu'elle nécessite.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
Professeur BRUN.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 7 Juin 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- AUDIER (M.), SERRADIMIGNI (A.) et BONDIL. — La thromboélastographie dans les thromboses. *Marseille Méd.*, 1960, 97, 477.
- ALAGILLE (D.) et SOULIER (J.-P.). — Le test d'activité plaquettaire du sérum. *Rev. Franç. et Clin. et Biol.*, 1957, 2, 231.
- AMEUILLE (P.) et FAUVET (J.). — Embolies pulmonaires latentes. *Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, 54 p., 1585.
- AMEUILLE (P.), LEMOINE (J.-M.), DELHOMME (H.) et NOUAILLE (M.). — Thrombose oblitérante de l'artère pulmonaire chez les tuberculeux. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, 52, 1326.
- ARNAUD (J.), TULOU (P.) et MÉRIGOT (R.). — L'exploration de la fonction respiratoire. Masson Edit., 1947.
- ARNAUD (P.). — Le cœur pulmonaire chronique. *Thèse Lyon*, 1959.
- BADIN (J.) et CHOU KROUN (J.). — Symptomatologie biochimique de la maladie thromboembolique. *Rev. d'Analyse, Q.S.*, 1952-1953, 11.
- BAILLET (J.) et CARLOTTI (J.). — Les bronchites chroniques. Monographie, Maloine Edit., Paris, 1955.
- BALDWIN (E. de F.), COUNAND (A.), RICHARDS (D.-W.). — Pulmonary insufficiency I. Physiological classification, clinical methods of analyses, standards values in normal subjects. *Medicine*, 1948, 27, 243.
- Pulmonary insufficiency III. Study of 122 cases of chronic pulmonary emphysema. *Medicine*, 1949, 28, 201.
- BARACH (A.-L.). — Possibilities for prevention of cardiac failure in pulmonary emphysema. *Diseases of the chest*, 1960, 37, 687.
- BARIETY (M.), COURY (Ch.) et MILOCHEVITCH (R.). — Bilan humoral systématique dans 25 cas d'insuffisance ventilatoire chronique. Modification de la sidérémie. « Journées Pneumo-Phthysiologiques de l'Hôpital Sainte-Eugénie ». *Le poumon et le cœur*, 1962, 8, 739.
- BARILLON (A.). — Le cœur pulmonaire chronique des insuffisances respiratoires. Thèse Paris, 1959.
- BARNARD (P.-J.). — Pulmonary artério-sclerosis and cor pulmonale due to recurrent thromboembolism. *Circulation*, 1954, 10, 343.

- BASERGA. — Les facteurs plaquettaires. *Le sang*, 1954, 25, 742.
- BAUDRAZ, WEST, CONNE, CHEVALLEY. — Le traitement de l'insuffisance respiratoire dans l'emphysème pulmonaire. *Le Poumon*, 1955, 915.
- BAY (M.). — La thromboélastographie : un nouveau procédé pour l'Etude de la maladie thrombo-embolique. *Presse Médicale*, 1955, 63, 241.
- BEAUMONT (J.-L.), LENÈGRE (J.). — La crase sanguine dans les thromboses des artères coronaires et pulmonaires. Déductions thérapeutiques. *Rev. d'Hématologie*, 1952, 7, 228.
- BEDELL (G.-N.), RAYMOND (F.), SHEETS (R.-F.), HARRY (W.), FISCHER (H.-W.), ERNEST (O.) and THEILLEN (E.-D.). — Polycythemia : a manifestation of heart disease, lung disease or a primary blood dyscrasia circulation, 1958, 18, 107.
- BENKAMOU (E.) et GRIGNER (P.). — La thromboélastographie et ses applications cliniques. *La Presse Médicale*, 1956, 64, 2157.
- BERNARD (J.), BESSIS (M.). — Hématologie Clinique, Paris, Masson, Edit., 1958.
- BERTOYE (A.) et VINCENT (P.). — Les infections pulmonaires aiguës chez les anciens paralysés respiratoires. *Rev. Lyon. Méd.*, 1960, 9, 465.
- BERTOYE (A.), MIRAILLET (P.) et Mlle MONNIER. — Défaillance respiratoire aiguë chez l'enfant à l'occasion de processus associés à des manifestations tuberculeuses. *Rev. Lyon. de Méd.*, 1960, 9, 391.
- BINET (L.), QUIVY (D.), STRUMZA (M.-V.). — Coagulabilité sanguine et anoxie. *J. Phys.*, 1956, 48, 393.
- Mme BIOT (N.), GARDÈRE (J.), CASSAN (G.), TANCHE (J.). — Oxygénémie et mesure de PaCO₂. *Rev. Lyon Méd.*, 1960, 9, 427.
- BIGGS (R.-M.) and MAC FARLANE (R.-G.). — Blood coagulation and its disorders. Blacwell édit., Oxford, 1953.
- BORDEN (C.-W.), WILSON (R.-M.), EBERT (R.-V.) et WELLS (H.-S.). — Pulmonary hypertension in chronic pulmonary emphysema. *Am. J. Méd.*, 1950, 8, 701.
- BOSSON (P.), DECHAMBOUX (R.). — La thromboélastographie selon Hartet. Son intérêt dans l'étude de la coagulation. Vigné, édit., Paris, 1958.
- BOURGEOIS (P.). — Pathologie respiratoire. Ed. Flammarion.
- BRENNER (O.). — Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. *Arch. Int. Méd.*, 1935, 56, p. 1189.
- BROUET (G.). — Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique. *Presse Médicale*, 1958, 66, 465.
- BROUSTET-BRICAUD. — Traitement du cœur pulmonaire chronique. *Entretiens Bichat. Thérap.*, 1957, 50.

- BRUN (J.), KALB (J.-C.) et GARDÈRE (J.). — La médication anticoagulante au long cours lors de l'insuffisance respiratoire grave avec retentissement cardiaque. *Rev. Lyon. Méd.*, 1959, 6, 475.
- Le syndrome de bronchoplégie œdémateuse chez les insuffisants respiratoires chroniques. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1960, 9, 379.
- BRUN (N.), GARDÈRE (J.), POZZETTO (H.) et VOLLES (H.). — Bronchoplégies et atteintes cardiovasculaires aiguës chez les emphysemateux chroniques. *Presse Méd.*, 1961, 54, 2489.
- BRUN (J.), MME BIOT (N.), BARTHE (J.), MOURIQUAND (C.). — La participation des surrénales aux syndromes d'insuffisance respiratoire chronique ou aiguë. *Revue Lyon. Méd.*, 1960, 9, 407.
- BRUN (J.), RIFFAT (G.) et FISHER (L.). — Les pneumopathies infectieuses aiguës des sujets âgés : Formes actuelles et difficultés de leur thérapeutique. *Rev. Prat.*, 1963, 13, 275.
- BRUN (J.) et PERRIN-FAYOLLE (M.). — Insuffisance diaphragmatique et insuffisance respiratoire chronique. *Rev. du Praticien*, 1958, 9, 117.
- BRUN (J.), TOUBAINE (R.) et CASSAN (G.). — Thromboembolie des artères pulmonaires avec insuffisance respiratoire majeure au cours d'une tuberculose chronique. *Rev. Tub. et Pneumologie*, 1961, 28, 19.
- BRUN (J.), BIOT (N.), PERRIN-FAYOLLE (M.), SAB (M.). — Les troubles de la coagulation au cours de l'insuffisance respiratoire chronique. Déductions thérapeutiques. *Le poumon et le cœur*, 1962, 8, 781.
- BRUN (J.), GARDÈRE (J.), POZZETTO (H.). — Les thromboembolies au cours des insuffisances respiratoires chroniques. *Le Poumon* (sous presse).
- BRUN (J.), MAGNIN (G.-F.) et coll. — Les dystrophies bullenses du poumon tuberculeux. 1960 *Bull. Soc. Méd. Hauteville*, 28^e année.
- BRUN (J.), PERRIN-FAYOLLE (M.), GARDÈRE (J.) et CASSAN (L.). — Les insuffisances ventilatoires au cours de la tuberculose pulmonaire chronique traitée par les antibiotiques : Formes radiocliniques et étiopathogénie. *Le Poumon*, 1961, 1, 1.
- CARRARA (M.). — Sur la coagulabilité du sang asphyxique hors de l'organisme. *Arch. Ital. de Biol.*, 1903, 49, 97.
- CÉLICE (J.), PLAS (F.), JEANSON (F.). — Acquisitions récentes pour le traitement des cœurs pulmonaires chroniques. *Presse Médicale*, 1953, 61, 1151.
- CÉLICE (J.), PLAS (F.), TOURNILHAC. — Les anticoagulants dans le traitement des insuffisances cardiaques au cours des pneumopathies chroniques. *Thérap. Par.*, 1954, 9, 665.

- CHEVALLIER et FICHER. — Les facteurs plasmatiques de la coagulation du sang. *Presse Médicale*, 1954, 62, 758.
- CHICHE (P.), VERNAND (P.) et BOUVRAIN (V.). — Embolies pulmonaires répétées à évolution prolongée, insuffisance cardiaque mortelle (Etude anatomo-clinique d'une observation). *Presse Médicale*, 1953, 61, 266.
- CODINA ALTES (J.). — Cor Pulmonale. Madrid, 1944.
- COURNAND (A.). — Treatment of chronic cor pulmonale. *Circulation* 1953, p. 675.
- COURNAND (A.), LÉQUINE (J.), RÉGNIER (P.). — L'insuffisance cardiaque chronique. Etudes physiopathologiques. Masson, Paris, 1952.
- CROIZAT (P.), REVOL (L.) et FAVRE-GILLY (J.). — Hématologie clinique ; tome III. Camaghi édit., Lyon.
- CROIZAT (P.) et FAVRE-GILLY (J.). — Le problème des fibrinopénies. *Le sang*, 1948, 9, 637.
- CROIZAT (P.), FAVRE-GILLY (J.), THOUVEREZ (J.-P.). — Hémostase et coagulation (Techniques usuelles). Edit. de la Tourelle, Saint-Mandé, Paris, 1962.
- DACK (S.). — The presents states of the treatment of cor pulmonal. *New-York State S.M.*, 1957, 74.
- DECHAMBOUX (R.). — Thromboélastographie. Valeur Séméiologique. *Thèse Lyon*, 1957.
- DELARUE (J.), SORS (Ch.), MIGNOT (D.-S.), PAILLAS (J.). — Lésions broncho-pulmonaires et modifications circulatoires. *Presse Médicale*, 1955, 63, 173.
- DELLA-SANTA (R.). — Une nouvelle méthode de dépistage des diathèses thrombophiles : La thromboélastographie selon Hartet. *Praxis*, 1954, 43, 89.
- DELLA-SANTA (R.) et DURAFFOURD (P.). — Dépistage de l'état thrombophile par la méthode de Hartet. *Thrombose und Embolie, Basel*, 1954, 590.
- Valeur respective de la thromboélastographie selon Hartet et du test de tolérance à l'héparine in vito dans les états thrombophiles. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, 84, 1128.
- DE NICOLA (P.). — Thromboélastographie. Thomas édit., Springfield, 1957.
- DENOLIN (H.) et LÉQUINE (J.). — Modification circulatoire dans le cœur pulmonaire chronique. *Arch. Mal. Cœur*, 1954, 391.
- DONZELOT (B.) et KAUFMANN (H.). — Le traitement anticoagulant et ses indications cardiovasculaires. *Rev. Prat.*, 1953, 3, 2483.
- DOUGLAS (A.-S.). — Anticoagulant Therapy. Blackwell. Sc. Public, 1962.
- EBBLI (C.), DE RENZO (A.). — Incidenza degli stali di ipercojina nei inécanismi di emostasi : 10, 339 Minerva anestessologica, 1956, 10, 339.

- EVEN (R.). — (Colloque dirigé par) Etude des emphysèmes pulmonaires. *Le Poumon et le Cœur*, 1959, 15, 10, 1131.
- FAVRE-GILLY. — Difficulté de l'estimation du taux de Prothrombine chez les polyglobuliques. *Sang*, 1955, 26, 788.
- Les traitements anti-coagulants ambulatoires. *Rev. Prat.*, 1958, 8, 3787.
- FAVRE-GILLY (J.), BOREL-MILHET (M.), BRUEL (M.) et CROIZAT (P.). — L'hyperfibrinémie test d'évolutivité des phlébites traitées par les anticoagulants. *Le Sang*, 1951, 22, 67.
- FERRER (M.-J.), HARVEY (R.-M.). — The etiologie of secondary pulmonary hypertension. *Bull. New-York Acad. Med.*, 1954, 30, 208.
- FISCHER (J.-M.), BEDELLE (G.-N.), SEE BOHN (P.-H.). — Differentiation of polycythemia vera and secondary polycythemia by arterial oxygen saturation and pulmonary function tests. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1957, 50, 455.
- FLEISCH (A.). — Le Métabographe : *Hel. Physiol. Pharmac.*, 1953, Acta II, 361.
- FOWLER (N.-D.), WESCOTT (R.-N.), HAUENSTEIN (V.-D.), SCOTT (R.-C.), MC GUIRE. — Observations on anatomic participation in pulmonary arteriolar resistance in man. *J. Clin. Investi*, 1950, 29, 1387.
- FROMENT (R.), TOLOT (F.), PERRIN (A.) et GALLAVARDIN (L.). — Deux cas anatomocliniques d'insuffisance ventriculaire droite progressive par oblitération embolique des deux artères pulmonaires. *Rev. Lyonn. Méd.*, 1954, 3, 281.
- GARDÈRE (J.). — Le metabographe de Fleisch et la nécessité des épreuves d'effort. *Rev. Lyon. Méd.*, 1960, 9, 443.
- L'électrocardiogramme dans le cœur pulmonaire chronique. *Le Poumon et le Cœur*, 1963, 3, 245.
- L'hypertension artérielle pulmonaire. *Le Poumon et le Cœur*, 1958, 9, 919.
- GARIN (J.-P.). — Les problèmes cliniques des accidents survenant en cours de respirations commandées. *Rev. Lyon. Méd.*, 1957.
- Les insuffisances respiratoires aiguës au cours des insuffisances respiratoires chroniques. *Rev. Lyon. Méd.*, 1960, 9, 477.
- GARIN (J.-P.), VINCENT (P.), FREYCON (F.), NIVELON (J.-L.), HUMBERT (G.), Mlle CHEVALLIER (A.). — Troubles hématologiques et troubles de la coagulation observés chez les insuffisants respiratoires chroniques au cours des défaillances respiratoires aiguës traitées par trachéotomie et ventilation assistée mécanique. Journées Pneumo-Phtisiologiques de l'Hôpital Sainte-Eugénie, Lyon, 1962, Vigot Frères, édit.

- GELPI (A.-P.), CASTLE (J.-N.), REILY (A.-W.), SEARLE (G.-L.). — Erythrokinetics in chronic hypoxemie Pulmonary Emphysema. *Clin. Resp.*, 1959, 7, 84.
- GEORGES (R.). — Etude des répercussions cardio-vasculaires de l'asthme. *Thèse Paris*, 1958.
- GIANNICO (O.). — Gli stati di ipercoagulabilità del sangue, polichimico (Sezione Pratica) 1950, 57, 173.
- GRANT (J.-L.), MACDONALD (A.), EDWARDS (J.-R.), STACEY (R.-R.) et STUECK (G.-H.-Jr). — Red cell changes in chronic pulmonary insufficiency *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 1166.
- GRIFFIE (R.-A.), CHARDON (G.), RUFFIEUX (R.). — Mécanisme des variations du temps de coagulation dans l'anoxie. *C.R. Soc. Biol., Paris*, 1945, 139, 747.
- HAGEBORN (A.-B.), BARKER (N.-W.). — Response of persons with and without intravascular thrombolysis to heparine tolerance test. *Am. Heart. J.*, 35, 603, 1948.
- HAMMARSTEIN (J.-F.), WHITCOMB (W.-H.), JOHNSON (P.-C.) and LOWELL (J.-R.). — The Hematologic adaptation of patients with Hypoxia due to pulmonary emphysema. *Am. Rev. of Tub.*, 1958, 78, 391.
- HARTERT (H.). — Das thrombelastogram. (Verh. Dtsch. Ges. Krieslauf forschg, 1952, 17, 562.)
- Die thrombelastographie. Eine methode zur physikalischen. Analyse des Blutgerinnungs vorganges. *Zeit sehr für das ges exper. Med.*, 1951, 117, 189.
- Die thrombelastographie under indikation and kontrolle der throboembolie prophylaxe und behandlung : Thrombose und Embolie Basel, 1954, Benno Schwabe et Cie edit. Bâle.
- HARVEY (R.-M.), FERRER (I.) Cournand (A.) — The treatment of chronic Cor pulmore. *Circulation*, 1953, 7, 932.
- HARVEY (R.-M.), FERRER (M.-I.), RICHARDS (D.-W.), Cournand (A.). — Influence of chronic pulmonary disease on the heart and circulation. *Am. J. Med.*, 1951, 10, 719.
- HECHT (H.-H.). — Heart failure and lung disease. *Circulation*, 1956, 14, 265.
- HOWELL. — The problem of coagulation. *Amer. J. Physiol.*, 1912, 1, 31.
- HURA (M.), BARKER (N.-W.), MANN (F.-D.). — Variations in prothrombia and antiprothrombia in patients with thrombosing tendances. *Am. J. Clin. Path.*, 17, 709, 1947.
- HURTADO (A.), MERINO (C.) et DELGADO (E.). — Influence of anoxemia on the hemopoietic activity. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1945, 75, 284.

- IAN DOLO (C.). — L'insufficienza pulmonare cronica : aspetti fisiopatologici i cenni terapeutici. *Il. Policl. Sez. Prat.*, 1958, LXV, 44, 1679 et 1958, 48, 1843.
- ISRAEL-ASSELAN. — Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique. *Acta. Phtisiol.*, 1959, 8, 2.
- KALB (J.-C.). — Indications générales posées par les insuffisances respiratoires aiguës. *Rev. Lyon. Méd.*, 1960, 9, 471.
- Les méthodes nouvelles de thérapeutiques d'urgence dans les syndromes respiratoires aigus. *Jour. de Méd. de Lyon*, 1960, 885.
- KERNEN (J.-A.), O'NEAL (R.-M.), EDWARDS (D.-L.). — Pulmonary arteriosclerosis and thromboembolism in chronic pulmonary emphysema. *Arch. Path.*, 1958, 65, 471.
- KNI PPING (H.-W.). — Contribution à l'étude clinique et fonctionnelle de la respiration et de la circulation. *Beil. Klin. Tub.*, 1939, 42, 144.
- KUCKER (M.), BORELLI (J.). — Reversible alterations in plastelets morphologic produced by anticoagulants and by cold. *Blood*, 1954, 9, 602.
- LAGÈZE (P.). — Le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique de l'adulte. *Rev. Lyon. Méd.*, 1956, 7, 247.
- LAUBRY (Ch.), DOUMER (E.-D.). — Les troubles de la coagulation du sang dans l'érythrémie. *Ann. de Méd.*, 1921, 10, 341.
- LAVAL (P.). — Les fibroses pulmonaires et insuffisances respiratoires chroniques. Paris, Masson Edit., 1958.
- LAVENNE. — Le retentissement cardio-vasculaire de la silicose et de l'anthracosilicose. Contribution à l'étude du « Cor-Pulmonale ». *Thèse d'agrégation, Bruxelles*, 1951.
- LECONTE DE FLORIS. — Le cœur pulmonaire chronique par thrombose artérielle pulmonaire. *Thèse, Paris*, 1955.
- LEE (R.-I.) and WHITE (P.-D.). — A clinical study of the coagulation time of blood. *Amer. J. Med. Sci.*, 1913, 145, 495.
- LENÈGRE (J.). — Diagnostic de l'embolie pulmonaire récente. *Rev. du Prat.*, 1960, 10, 1139.
- LENÈGRE et GERBAUX. — Le cœur pulmonaire chronique par thrombose artérielle pulmonaire. *Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, 1952, 4, 289.
- LENÈGRE (J.), MAURICE (P.), SCEBAT (L.). — Les stades initiaux du cœur pulmonaire chronique. *Acta. Cardiol.*, 1954, 9, 314.
- LÉVY-SOLAL (E.), BADIN (J.) et CHOU KROUN (J.). — Nouvelle méthode de contrôle de l'efficacité du traitement de la maladie thromboembolique. *La Revue du Prat.*, 1952, 12, n° 21.
- LISSAC (J.), RAPIN (M.), POCIDALO (J.-J.) et NAJEAN (Y.). — Les polyglobulies respiratoires. *Rev. du Prat.*, 1962, 12, 2411.

- LISSAC (J.), RAPIN (J.-J.), POCIDALO (J.-J.) et FINETTI (P.). — La Polyglobulie des emphysémateux en insuffisance respiratoire aiguë. Journées Pneumo-phtisiologiques de l'Hôpital Sainte-Eugénie. *Le Poumon et le Cœur*, 1962, 8, 769.
- LEROUX (M.). — La place du laboratoire dans le diagnostic et le traitement des thromboses. *Thérapie*, 1955, 10, 259.
- La thromboélastographie. *Thèse, Paris*, 1957.
- Biologie et exploration de l'hémostase et de la coagulation. *Ann. Biol. Clin.*, 1953, 11, 415.
- MACH et SNIDER. — Respiratory insufficiency and chronic cor pulmonale. *Circulation*, 1956, 13, 149.
- MARCHAL (G.), LEROUX (M.-E.) et SAMAMA (M.). — La thrombodinamographie (thromboélastographie) sa place actuelle en clinique. *Presse médicale*, 1960, 68, 1919.
- Intérêt de la thromboélastographie (thrombodinamographie) dans la surveillance des traitements de l'infarctus du myocarde par les anticoagulants. *Path. Biol.*, 1960, 8, 953.
- MASURE (R.). — Les inhibiteurs normaux et pathologiques de la coagulation sanguine. Masson édit., Paris, 1960.
- MAUPIN (P.). — Les plaquettes sanguines de l'homme. Paris, 1954, 267.
- MERINO (C.-F.) and REYNAFARJE. — Bone Marrow studies in polycythemia of high altitudes. *J. Lab. et Clin. Med.*, 1949, 34, 637.
- MOLLARET (P.), BASTIN (R.), GOULON (M.), RAPIN (M.), LISSAC (J.) et POCIDALO (J.-J.). — Traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë. Quatre années de technique et de résultats au centre de réanimation neuro-respiratoire de l'Hôpital Claude-Bernard ; Congrès Français de Médecine, Lausanne 1959, 61, Masson édit.
- MOLLARET (P.), BASTIN (R.), RAPIN (M.), POCIDALO (J.-J.), GOULON (M.), LISSAC (J.) et LIOT. — La respiration artificielle dans les insuffisances respiratoires aiguës au cours des broncho-pneumopathies avec cœur pulmonaire chronique. *Presse Médicale*, 1958, 66, 1271.
- O'NEAL (R.-M.), THOMAS (W.-A.). — The role of pulmonary hypertension and thrombo-embolism in the production of pulmonary arteriosclerosis. *Circulation*, 1955, 12, 370.
- OLLAGNIER (Ch.) et PERRIN (L.-F.). — L'insuffisance respiratoire aiguë chez les tuberculeux en dehors des miliaires. *Rev. Lyon. Méd.*, 1960, 9, 397.
- PARKER (R.-L.). — Pulmonary emphysema. A study of its relation to the heart, and pulmonary arterial system. *Anat. Int. Méd.*, 1940, 14, 795.

- PAWLOW (P.). — Ueber den einfluss des vagues auf die arbeit der linken herzkanäle. *Archiv. f. phys.*, 1887, 5, 452.
- PÈRE (S.-A.N.). — *Thèse d'Helsinki*, 1950.
- PERRIN (A.), MARTIN-NOËL (P.), NAZARÉ (Y.) et BARRIE (J.). — Cœur pulmonaire chronique par embolie : deux observations anatomo-cliniques. *Lyon Méd.*, 1960, 204, 1117.
- PERRIN-FAYOLLE (M.). — Insuffisance respiratoire chronique. Emphysème et tuberculose pulmonaire. *Thèse de Lyon*, 1960.
- Diagnostic et traitement des syndromes de détresse respiratoire aiguë chez l'adulte. *Cah. Méd. Lyon.*, 1962, 36, 729.
- PROST (R.-J.). — Amplitude maxima du thrombodynamogramme. Influence des plaquettes et du fibrinogène. Application à l'étude des anticorps antiplaquettaires. *Thèse Lyon*, 1959.
- RABY (C.). — Hémostasie et coagulation. Paris 1960.
- RAPIN (M.), LISSAC (J.), POCIDALO (J.-J.) et CORCKET (F.). — La polyglobulie de l'insuffisance respiratoire chronique. *Nouv. rev. franç. hémat.*, 1961, 1, 479.
- RATTO (O.), BOISCO (W.-A.), MORTON (J.-W.) and CONROE (J.-H.). — Anoxieemia secondary to polycythemia and polycythemia secondary to anoxemia. *Am. J. Med.*, 1955, 19, 958.
- RAYNAUD (R.) et BROCHIER (M.). — Les états d'hypercoagulabilité au cours des traitements anticoagulants. *Path. Biol.*, 1960, 8, 961.
- ROGER (H.). — Les fonctions internes du poumon. *Biol. Méd.*, 1934, 6, 269.
- ROGER (H.), BINET (L.). — Action du poumon sur la coagulation du sang. *Ann. Phys. et Physico Biol.*, 1926, 2, 277.
- ROVATTI (B.). — Studienberichte des A.V. ; Humboldt-Stiftung, Berlin, 42, 1941.
- SADOUL (P.), DURAND (D.), SAUNIER (C.). — Importance du bilan fonctionnel de l'emphysème. *Arch. Mal. Prof. Méd. Trav. et Sec. Soc.*, 1957.
- SADOUL (P.), LACOSTE (J.), PETIT (J.-L.). — Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire. *Cong. Franç. de Méd. Lausanne*, 1959, 347, Masson édit.
- SAMAMA (M.), LEROUX (M.-E.) et PROST (R.-J.). — L'exploration différentielle des fonctions plaquettaires et du fibrinogène par la thrombodynamographie. *Le sang* (colloque sur la thrombodynamographie), 1960, 31, 65.
- SAUVAN (R.). — Traitement d'urgence du cœur pulmonaire aigu et des poussées aiguës au cours du cœur pulmonaire chronique. *Gaz Méd. de France*, 1959, 737.
- SAVACOL (J.-W.) et CHARR (R.). — Thrombosis of the pulmonary artery. *And Rev. Tub.*, 1941, 44, 42.
- SCÉBAT (L.), MAURICE (P.). — Cœur pulmonaire chronique. *Rev. Prat.*, 1957, 7, 3311.

- SCHAW (D.-B.) et SIMPSON (T.). — Plicythemia in emphysema. *Quart. Journ. Méd.*, 1961, 30, 135.
- SIMONIN (P.), SADOUL (P.), GIRARD (J.). — Spirographie. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 351.
- SOKAL (G.). — Observation sur la morphologie et les fonctions plaquettaires dans les thrombopénies et les thrombocytoses. *Rev. belg. Path.*, 1959, 33, 103.
- SOULIER (J.-P.). — Modifications apportées à la technique du test de tolérance de l'héparine in vitro. *Sem. Hôp.*, 1951, 18, 775.
- SOULIER (J.-P.) et LE BOLLOCH (A.-G.). — Le test de tolérance à l'héparine. *Rev. Hématol.*, 1956, 5, 148.
- SOULIER (J.-P.) et LARRIEU (M.-J.). — Les anticoagulants en thérapeutiques. G. Doin et Cie, 1955.
- STRUMAZA (M.-V.), QUIVY (D.). — Coagulation sanguine et hyperpnée. *C.R. Soc. Biol.*, 1960, 154, 344.
- STUART-HARRIS (C.-H.) and HANLEY (T.). — Chronic bronchitis emphysema and cor pulmonale. Wright andsons, édit., Bristol, 1957.
- SYMPOSIUM DE PAVIE. — Sudi di thrombelastografia atti del 1° symposio sulla thrombelastografia. Pavie 1954, edit. di hamatologica.
- SCHNEIDER (G.). — Klinische und pathologisch-anatomische Befunde bei Thrombarteritis pulmonalis, 1960, 513.
- TAQUINI (A.-C.). — El corazon pulmonar. Buenos Aires, 1954, El alence ed.
- TARTULLIER (M.). — Cœur pulmonaire chronique et syndrome prémonitoire. *Thèse de Lyon*, 1950.
- TIFFENEAU (R.), DRUTEL (P.). — Etude des facteurs alvéolaires et bronchiques de la ventilation pulmonaire. *Journ. Franç. Méd. Chir. Thor.*, 1949, 5, 41.
- Emphysème pulmonaire. Etude clinique spirographique et broncho-spirographique. *Paris Méd.*, 1950, 40, 327.
- TOURNAIRE (A.), TARTULLIER (M.), DERIEUX (F.), BLUM (J.) et MARION (P.). — Le cœur pulmonaire aigu dans l'embolie pulmonaire. Monographie Expansion Scientifique française, édit., Paris, 1956.
- TOURNAIRE (A.), BLUM (J.), DERIEUX (F.) et TARTULLIER (M.). — Syndrome prémonitoire du cœur pulmonaire chronique. *Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, 1954, 47, 501.
- TULOU (P.). — Exploration de la fonction respiratoire. *Thèse Paris*, 1943.
- TURIAT (J.) et GEORGES (R.). — Les accidents cardio-vasculaires de l'asthme et leur traitement. *Presse Méd.*, 1958, 66, 1943.
- TURIAF (J.) et BLANCHON (P.). — Nouvelles données sur le syndrome cardiovasculaire de l'état de mal asthmatique; le cœur pulmonaire aigu et l'ischémie myocardique au cours de l'état de mal asthmatique. *Arch. Mal. Cœur*, 1954, 6, 499.

- TURIAF (J.), BLANCHON (P.), SAUVAN (R.) et GEORGES (R.). — Le cœur pulmonaire chronique des asthmatiques et son traitement par les hormones du cortex surrénal. *Arch. Mal. Cœur*, 1956, 6, 497.
- VALLERY-RADOT (P.), LAROCHE (Cl) et KY (N.-T.). — Le traitement des états de mal asthmatique ; 32^e Congrès français de Méd. Lausanne, 1959, 527, Mass. édit.
- VÉREL (D.) et KERRIDGE (D.-F.). — Mean corpuscular hémoglobin concentration in anoxie lung disease. *J. Appl. Phys.*, 1961, 16, 847.
- VINCENT (P.). — La surveillance biologique des assistés respiratoires. *Rev. Lyon. Méd.*, 1960, 9, 495.
- VREEKEN (J.). — Thrombelastographie. *Thèse d'Amsterdam*, 1957.
- WALZER (M.-D.) et FROST (M.-D.). — Cor pulmonale : A consideration of clinical and autopsy findings. *Diseases of the Chest*, 1954, 26, 192.
- WHITCOMB (W.-H.), BIRD (R.-M.), JOHNSON (P.-C.), HAMMARSTEN (J.-F.) et MOORE (M.). — The erythropoietic factor in hypoxie patients with emphysema without secondary polycythemia. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1959, 103, 871.
- WIEDENBAUER (F.), REICHEL. — C.H.R. Kleinswchr, 1942, 21, L. 129.
- WILCKEN (D.-E.), MAC KENZIE (K.-M.), GOODWIN (J.-F.). — Anti-coagulant treatment of obliterative pulmonary hypertension, *Lancet*, 1960, 21, 781.
- WILSON (R.-H.), BORDEN (C.-W.) and EBERT (R.-V.). — Adaptation to anoxia in chronic pulmonary emphysema. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1951, 88, 581.
- WRITHALER (K.) et TUBA (J.). — Zeir antikoagulantia behanlung des chronischen cor pulmonale. *Med. Msch.*, 1957, 2, 216.
- ZAHN (D.-W.) et PIERCE. — Venous thrombosis and pulmonary embolism in tuberculosis. *Am. J. Med.*, 1948, 5, 716.
- ZIMMERMANN (H.-A.) RYAN (J.-M.). — Cor pulmonale report of additional 52 cases compared with provius study of 50 cases. *Dis. Chest*, 1951, 20, 386.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	17
CHAPITRE PREMIER. — Choix des Malades - Matériel d'Etude	21
CHAPITRE II. — Etude analytique des troubles de la coagulation chez les insuffisants respiratoires chroniques .	33
CHAPITRE III. — Etude synthétique	51
CHAPITRE IV. — Etude des facteurs de l'hypercoagulabilité sanguine chez nos insuffisants respiratoires chroniques	77
CHAPITRE V. — Conséquences anatomo-cliniques du syndrome d'hypercoagulabilité sanguine et déductions thérapeutiques	83
CONCLUSIONS	107
BIBLIOGRAPHIE	111

